

丹参对重症急性胰腺炎大鼠腹腔器官血流的影响

宋应平, 王成果, 鲁建国

宋应平, 张掖医学高等专科学校基础部解剖学教研室 甘肃省张掖市 734000

王成果, 鲁建国, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院普通外科 陕西省西安市 710032

通讯作者: 宋应平, 734000, 甘肃省张掖市甘州区西环路6号, 张掖医学高等专科学校基础部解剖学教研室, heatzl@sohu.com

电话: 0936-8232401 传真: 0936-8232401

收稿日期: 2007-08-29 修回日期: 2007-10-25

Effects of *Salviae miltiorrhizae* on the splanchnic blood flow in rats with severe acute pancreatitis

Ying-Ping Song, Cheng-Guo Wang, Jian-Guo Lu

Ying-Ping Song, Department of Anatomy, School of Basic Medicine, Zhangye Medical College, Zhangye 734000, Gansu Province, China

Cheng-Guo Wang, Jian-Guo Lu, Department of General Surgery, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Dr. Ying-Ping Song, Department of Anatomy, School of Basic Medicine, Zhangye Medical College, 6 Xihuan Road, Zhangye 734000, Gansu Province, China. heatzl@sohu.com

Received: 2007-08-29 Revised: 2007-10-25

Abstract

AIM: To observe the effects of *Salviae miltiorrhizae* (SM) on the splanchnic blood flow in rats with severe acute pancreatitis (SAP), and to elucidate the underlying mechanism.

METHODS: Thirty-two rats were randomly divided into SM group ($n = 16$) and SAP group ($n = 16$). Jejunotomy was performed in all. The SM group received indomethacin and the SAP group received saline. Another 8 normal rats were used as controls. At 12 and 24 hours after the induction of SAP, 8 rats in each group were sacrificed. Serum amylase was measured. The regional pancreatic blood flow was measured by Doppler ultrasound. The blood flow in the portal vein, spleen artery and superior mesenteric artery was also measured.

RESULTS: The levels of serum amylase at 12 and 24 hours after the induction of SAP were lower in the SM group than in the SAP group

(8091.2 ± 1574.9 vs $15\,142.8 \pm 2900.5$, 8312.5 ± 981.1 vs $16\,987.1 \pm 1584.6$, $P < 0.01$). The regional pancreatic blood flow, and the blood flow in the portal vein, spleen artery and superior mesenteric artery were decreased significantly in the SAP and SM groups compared with the control group ($P < 0.01$), and continued to decrease after 24 hours. There were significant differences in blood flow levels in the portal vein, spleen artery and superior mesenteric artery between 12 and 24 hours. The blood flow levels in the regional pancreatic artery portal vein, spleen artery and superior mesenteric artery at 12 and 24 hours were also decreased in the SM group compared with the SAP group (12 hours: 0.49 ± 0.04 vs 0.33 ± 0.06 , 0.60 ± 0.04 vs 0.39 ± 0.08 , 0.53 ± 0.04 vs 0.42 ± 0.08 ; 24 hours: 0.38 ± 0.04 vs 0.29 ± 0.04 , 0.59 ± 0.04 vs 0.41 ± 0.01 , 0.54 ± 0.06 vs 0.32 ± 0.02 , 0.49 ± 0.05 vs 0.38 ± 0.04 , $P < 0.01$).

CONCLUSION: Enteral administration of SM might increase splanchnic blood flow in SAP rats.

Key Words: Severe acute pancreatitis; *Salviae miltiorrhizae*; Blood flow; Rat; Doppler ultrasound

Song YP, Wang CG, Lu JG. Effects of *Salviae miltiorrhizae* on the splanchnic blood flow in rats with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(34): 3621-3624

摘要

目的: 研究丹参对重症急性胰腺炎(SAP)大鼠腹腔器官血流, 特别是胰腺血流的影响及其作用机制。

方法: 将大鼠随机分成丹参治疗组(SM)和重症急性胰腺炎组(SAP)。各组分别有数只大鼠于术后12、24 h处死, 观察血浆淀粉酶的变化。另设正常对照组。运用多普勒超声测定胰腺局部动脉(相当于胰头、体交界处)、门静脉血流、脾动脉及肠系膜上动脉血流。

结果: 丹参组12、24 h的血浆淀粉酶明显低于相同时点的SAP组(8091.2 ± 1574.9 vs $15\,142.8 \pm 2900.5$, 8312.5 ± 981.1 vs $16\,987.1 \pm 1584.6$,

背景资料

目前对重症急性胰腺炎的发病机制和治疗研究很多, 但发病机制至今未能完全阐明, 本文利用丹参对该病的发病机制等进行初步的研究。

研发前沿
目前重症急性胰腺炎的发病机制是研究热点,其机制非常复杂急需研究清楚,而对SAP的治疗是重点,但疗效好的药物尚未发现。

$P<0.01$). 丹参组和SAP组大鼠胰腺局部动脉、门静脉、脾动脉及肠系膜上动脉中的血流在术后12 h时与对照组相比明显下降($P<0.01$). 随胰腺炎的病程进展,其24 h局部血流相比12 h时的下降更趋严重. 丹参组12、24 h大鼠胰腺局部动脉、门静脉、脾动脉和肠系膜上动脉的血流量与SAP组相同时点相比明显增加(12 h: 0.49 ± 0.04 vs 0.33 ± 0.06 , 0.60 ± 0.04 vs 0.39 ± 0.08 , 0.53 ± 0.04 vs 0.42 ± 0.08 ; 0.57±0.08 vs 0.42 ± 0.06 ; 24 h: 0.38 ± 0.04 vs 0.29 ± 0.04 , 0.59 ± 0.04 vs 0.41 ± 0.01 , 0.54 ± 0.06 vs 0.32 ± 0.02 , 0.49 ± 0.05 vs 0.38 ± 0.04 , $P<0.01$).

结论: 丹参能促使SAP大鼠胰腺血流量增加。

关键词: 急性胰腺炎; 丹参; 血流动力学; 大鼠; 多普勒超声

宋应平, 王成果, 鲁建国. 丹参对重症急性胰腺炎大鼠腹腔器官血流的影响. 世界华人消化杂志 2007; 15(34): 3621-3624
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3621.asp>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种并发症较多,病死率很高的急腹症. 他发展迅速,病理生理表现复杂多变^[1-3]. 研究证实,其病理过程突出地表现为以组织缺血为特征的胰腺血液循环障碍,持续的局部组织的血液循环障碍可使胰腺水肿转化为坏死^[4-7]. 而丹参(*salviae miltiorrhizae*, SM)对SAP大鼠胰腺血流影响的研究^[8-11],目前尚未见相关报道. 本实验通过应用丹参,观察其对SAP大鼠胰腺血流的影响,并探讨其作用机制,为进一步探讨临床上应用该药治疗SAP的可能性提供了理论和实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 ♂ Sprague-Dawley(SD)大鼠47只,清洁级2级,体质量200-280 g,由第四军医大学实验动物中心提供. 适应性喂养24 h后用于实验. 丹参(北京大学药学院),牛磺胆酸钠(Sigma公司),淀粉酶试剂盒(Roche公司),Imexlab 9100多普勒超声诊断仪(美国Imex公司),多普勒超声诊断仪专用的8 MHz探头(产品号X1-M008)(美国Imex公司).

1.2 方法

1.2.1 动物模型的制作: 大鼠术前禁食12 h,盐酸氯胺酮(80 mg/kg)ip麻醉,常规消毒,上腹部正中切口进腹,找到胰腺,分离后用小号平针头于

胰腺包膜下广泛多点注射40 g/L牛磺胆酸钠约1 mL(200 mg/kg). 于近端空肠造瘘,置入空肠造瘘管,隧道式包埋,腹壁固定. 将其经皮下隧道由背部肩胛区引出体外,以弹簧螺旋保护装置固定^[12-13],并保护导管,置大鼠于代谢笼内. 大鼠可自由活动,术后禁食,但可饮水. 造模后的32只SAP大鼠采用随机数字表法分为丹参组($n=16$)和SAP组($n=16$). 各组又分为2个亚组,分别于术后12, 24 h处死. 另设不进行任何手术操作的正常对照组($n=8$). 所有动物术后可自由饮水,术后24 h进颗粒饮食. 丹参组大鼠术后3 h经空肠造瘘管给药,剂量为10 mg/kg, 1次/6 h, 1-2次. 配制时,药物溶于生理盐水中,即刻使用. SAP组大鼠经空肠造瘘管给予等量的DMSO,对照组动物仅作开腹手术.

1.2.2 血浆淀粉酶的测定: 取血3 mL, 4℃, 3500 r/min离心20 min, 取上清液, -70℃冰箱保存. 使用Reflotron仪器测定淀粉酶,按试剂盒说明书,结果以U/L表示.

1.2.3 胰腺局部动脉、门静脉、脾动脉和肠系膜上动脉血流的测定: 大鼠麻醉下剖腹,在相当于胰头、胰体交界处相对固定的位置找到与胰管平行之胰腺血管,涂少量耦合剂,以多普勒超声诊断仪专用的8 MHz探头正对血流方向,与血管成30度-45度夹角,探查胰腺血流,记录波形并测量波幅. 同法分别于SAP术后12, 24 h测定胰腺局部动脉血流、门静脉、脾动脉和肠系膜上动脉的血流.

统计学处理 由本校统计教研室采用SPSS 12.0统计软件分析完成. 所有数据以mean±SD表示,行ANOVA方差分析, $P<0.05$ 为差异有显著性意义.

2 结果

实验共纳入47只动物,对40只进行了结果分析,并无脱落情况发生.

2.1 血浆淀粉酶测定结果 SAP组血浆淀粉酶在各时点与对照组相比均显著升高($P<0.01$),并随时间延长继续升高($P<0.05$). 各实验组较对照组均显著升高($P<0.01$). SAP组血浆淀粉酶明显高于丹参组,各时点相比有极显著差异($P<0.01$, 表1).

2.2 胰腺局部动脉血流、门静脉血流、脾动脉血流及肠系膜上动脉血流测定结果 丹参组、SAP组各时点胰腺局部动脉、肠系膜上动脉、门静脉和脾动脉血流较对照组均明显下降($P<0.01$).

创新盘点
本文第一次使用检测腹腔血管的血流变化情况来观察丹参治疗SAP的疗效,并取得较好的结果。

表 1 各组大鼠血浆淀粉酶和胰腺、门静脉、脾动脉、肠系膜上动脉血流指标(mean ± SD)

分组	n	血浆淀粉酶(U/L)	胰腺局部动脉血流(kHz)	肠系膜上动脉血流(kHz)	门静脉血流(kHz)	脾动脉血流(kHz)
SAP组						
12 h	8	15 142.8 ± 2900.5 ^b	0.33 ± 0.06 ^b	0.42 ± 0.06 ^b	0.39 ± 0.08 ^b	0.42 ± 0.08 ^b
24 h	8	16 987.1 ± 1584.6 ^{bf}	0.29 ± 0.04 ^b	0.38 ± 0.04 ^b	0.41 ± 0.01 ^b	0.32 ± 0.02 ^b
丹参组						
12 h	8	8091.2 ± 1574.9 ^{bd}	0.49 ± 0.04 ^{bd}	0.57 ± 0.08 ^{bd}	0.60 ± 0.04 ^{bd}	0.53 ± 0.04 ^{bd}
24 h	8	8312.5 ± 981.1 ^{bd}	0.38 ± 0.04 ^{bd}	0.49 ± 0.05 ^{bd}	0.59 ± 0.04 ^{bd}	0.54 ± 0.06 ^{bd}
对照组	8	4021.7 ± 467.8	0.64 ± 0.03	0.68 ± 0.07	0.66 ± 0.03	0.71 ± 0.08

^bP<0.01 vs 对照组; ^dP<0.01 vs SAP相应组; ^fP<0.01 vs SAP 12 h组.

丹参组各时点胰腺局部动脉、肠系膜上动脉、门静脉和脾动脉血流较相应时点SAP组均明显升高($P<0.01$). 在丹参组, 随胰腺炎病程进展, 胰腺局部血流的下降更明显($P<0.05$, 表1).

3 讨论

SAP的发病机制至今未能完全阐明. 以往研究认为除了胰腺内胰酶激活后引起自身消化外, 多项研究还发现SAP时胰腺血流和胰腺微循环灌注量减少, 胰腺微循环障碍可使轻症水肿型急性胰腺炎转化为SAP^[1-5,14-17]. SAP时的微循环障碍又成为病情恶化的一个重要因素. 目前观察胰腺微循环常用的方法有: (1)红细胞标记后体内显微术: 该方法虽能直接观察微循环变化, 生动直观, 但技术设备的要求很高^[18]. (2)多普勒超声测定: 是通过测定血管血流来间接反映微循环状况, 该方法简单、有效^[19]. 我们通过Imexlab 9100多普勒超声诊断仪测定大鼠胰腺血管显示有良好的敏感性. 研究发现, SAP大鼠模型建立后12 h, 胰腺局部血流明显下降, 同时伴肠道、门静脉和脾动脉血流量明显下降, 提示在SAP早期就存在着内脏器官血流下降. 本实验发现SAP时24 h血流量明显低于12 h, 提示胰腺血液循环障碍是SAP发展过程中加剧胰腺损伤的一个重要因素. 对于SAP发展的不同阶段, 均有不同程度的胰腺缺血和组织灌注不足或微循环淤滞, 特别是红细胞的强烈聚集可加重病情^[6,20].

丹参是我国具有代表性的活血化瘀中药, 具有扩张血管、改善血液循环的作用, 价格低廉、应用广泛. 据文献报道, 丹参有效成分丹参酮II A、丹参素和丹酚酸, 经体内外试验证明均是有效的抗氧化剂, 尤其以丹酚酸的抗氧化作用最强^[21-23]. 丹参水溶性成分能显著抑制动物的

心、脑、肝、肾、睾丸的脂质过氧化^[6-7]. 本研究结果显示, 丹参能在SAP时扩张内脏血管, 增加内脏血流量^[6-7], 减轻胰腺的病理损害, 阻止病变的继续发展. 本实验应用丹参来治疗SAP, 是第一次系统的在微循环系统变化上了解丹参对SAP的影响, 还有进一步研究的必要.

4 参考文献

- Dobosz M, Hac S, Mionskowska L, Dymiecki D, Dobrowolski S, Wajda Z. Organ microcirculatory disturbances in experimental acute pancreatitis. A role of nitric oxide. *Physiol Res* 2005; 54: 363-368
- Komatsu K, Shimosegawa T, Uchi M, Maruhama Y, Toyota T. Erythropoietic protoporphyria with severe liver dysfunction and acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2000; 35: 391-395
- Zhang XP, Tian H. Pathogenesis of pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 134-140
- Besselink MG, van Santvoort HC, Witteman BJ, Gooszen HG. Management of severe acute pancreatitis: it's all about timing. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 200-206
- Vege SS, Chari ST, Petersen BT, Baron TH, Munukuti N, Bollineni S, Rea JR. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2006; 6: 527-530
- Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights. *Chest* 2003; 124: 2341-2351
- Sawa H, Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Shinzeki M, Nakajima T, Kuroda Y. Role of toll-like receptor 4 in the pathophysiology of severe acute pancreatitis in mice. *Surg Today* 2007; 37: 867-873
- 赵浩亮, 武小勇, 李士骏, 陈孝平, 裘法祖. 氧自由基在肝脏保存再灌注损伤中的作用及丹参的保护作用. *中华实验外科杂志* 2000; 17: 237
- 雷伟, 周江桥, 王玲珑, 金化民. 丹参与CsA对移植肾缺血再灌注损伤防治作用的对比研究. *临床外科杂志* 2005; 13: 366-368
- Hu P, Luo GA, Zhao Z, Jiang ZH. Quality assessment of radix salviae miltiorrhizae. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2005; 53: 481-486
- Leung KS, Chan K, Chan CL, Lu GH. Systematic

应用要点
本文的结果提示在以后临床治疗SAP时, 可采用丹参进行积极治疗.

同行评价
本文选题新颖, 语句通顺, 对研究急性胰腺炎有参考意义。

- evaluation of organochlorine pesticide residues in Chinese materia medica. *Phytother Res* 2005; 19: 514-518
- 12 王单松, 靳大勇, 吴肇汉, 杨幼明. 急性出血坏死型胰腺炎大鼠模型. *上海实验动物科学* 2002; 22: 23-26
- 13 Goldenberg A, Romeo AC, Moreira MB, Apodaca FR, Linhares MM, Matone J. Experimental model of severe acute pancreatitis in rabbits. *Acta Cir Bras* 2007; 22: 366-371
- 14 Laveda R, Martinez J, Munoz C, Penalva JC, Saez J, Belda G, Navarro S, Feu F, Mas A, Palazon JM, Sanchez-Paya J, Such J, Perez-Mateo M. Different profile of cytokine synthesis according to the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5309-5313
- 15 Arndt H, Kullmann F, Reuss F, Scholmerich J, Palitzsch KD. Glutamine attenuates leukocyte-endothelial cell adhesion in indomethacin-induced intestinal inflammation in the rat. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 12-18
- 16 Zhang XP, Chen L, Hu QF, Tian H, Xu RJ, Wang ZW, Wang KY, Cheng QH, Yan W, Li Y, Li QY, He Q, Wang F. Effects of large dose of dexamethasone on inflammatory mediators and pancreatic cell apoptosis of rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5506-5511
- 17 黄勋, 吕新生. 重症急性胰腺炎的抗菌药物应用. *中国普通外科杂志* 2007; 16: 488-490
- 18 Nakajima M, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Jin C, Ito O, Hayakawa T. Role of cholecystokinin in the intestinal phase of pancreatic circulation in dogs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G614-G620
- 19 王自法, 潘承恩, 刘绍诰. 重症急性胰腺炎发病机理研究进展. *中华普通外科杂志* 1999; 14: 144-146
- 20 Matsuda K, Mikami Y, Takeda K, Fukuyama S, Egawa S, Sunamura M, Maruyama I, Matsuno S. The cannabinoid 1 receptor antagonist, AM251, prolongs the survival of rats with severe acute pancreatitis. *Tohoku J Exp Med* 2005; 207: 99-107
- 21 冷建春. 中医药治疗重症急性胰腺炎研究进展. *中国中医药信息杂志* 2005; 12: 99-101
- 22 许继文, 付春梅. 丹参的药理作用研究进展. *医学综述* 2006; 12: 1467-1468
- 23 李琛, 刘晓辉, 裴少伟. 老年慢性阻塞性肺疾病血液流变学特性及复方丹参的作用. *中国厂矿医学* 2006; 19: 368-369

编辑 何燕 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

关于2006年度山西省期刊质量评估结果的通报

本刊讯 为推动期刊出版事业的繁荣和发展, 中共山西省委宣传部、山西省新闻出版局、山西省科学技术厅共同组织了2006年度期刊质量评估工作. 此次参评的为2005年度山西省出版的196种期刊, 其中, 社科期刊110种、科技期刊86种. 评估结果如下: 一级(优秀)期刊共88种, 其中社科期刊42种, 科技期刊46种, 包括世界胃肠病学杂志和世界华人消化杂志; 二级期刊共103种, 其中社科期刊64种, 科技期刊39种; 三级期刊共5种, 其中社科期刊4种, 科技期刊1种. (中共山西省委宣传部、山西省新闻出版局、山西省科学技术厅)