

法莫替丁及西咪替丁对Oddi括约肌压力变化的影响

张小薄, 吴硕东, 孔静, 王伟

张小薄, 吴硕东, 孔静, 王伟, 中国医科大学盛京医院普外科
辽宁省沈阳市 110004

通讯作者: 吴硕东, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号,
中国医科大学盛京医院普外科. wusd@cmu2h.com
电话: 024-83955058 传真: 024-83956291
收稿日期: 2006-10-26 接受日期: 2006-12-18

Effects of famotidine and cimetidine on human sphincter of Oddi pressure

Xiao-Bo Zhang, Shuo-Dong Wu, Jing Kong, Wei Wang

Xiao-Bo Zhang, Shuo-Dong Wu, Jing Kong, Wei Wang,
Department of General Surgery, Shengjing Hospital of China
Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District,
Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Shuo-Dong Wu, Department of General
Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University,
36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004,
Liaoning Province, China. wusd@cmu2h.com

Received: 2006-10-26 Accepted: 2006-12-18

Abstract

AIM: To assess the effects of famotidine and cimetidine at routine dosages on human sphincter of Oddi (SO) motility by choledochoscope manometry.

METHODS: A total of 20 patients with T tubes after cholecystectomy and choledochotomy were randomly divided into famotidine group and cimetidine group ($n = 10$). The pressure of duodenum (DP), basal pressure of SO (SOBP), contractive amplitude of SO (SOCA), contractive frequency of SO (SOF), contractive duration of SO (SOD) and the pressure of common bile duct (CBDP) before and after drug administration were recorded and analyzed.

RESULTS: The levels of SOCA and SOBP decreased by 25.6% and 57.3% after 10 minutes of cimetidine treatment, and by 25.4% and 19.3% after 20 minutes of cimetidine treatment, respectively. There was significant difference before and after drug administration ($P < 0.05$). The levels of SOCA and SOBP also decreased after famotidine treatment, but there was no statisti-

cal difference. The other indexes had no obvious changes after drug administration.

CONCLUSION: Cimetidine at routine doses can decrease SOBP and SOCA, showing inhibitory effect on the motility of SO, while famotidine had no obvious effect on SO motility.

Key Words: Sphincter of Oddi; Famotidine; Cimetidine; Manometry; Motility

Zhang XB, Wu SD, Kong J, Wang W. Effects of famotidine and cimetidine on human sphincter of Oddi stress. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(8):897-900

摘要

目的: 观察常规剂量的组胺H₂受体阻滞剂法莫替丁、西咪替丁对Oddi括约肌(SO)运动功能的影响。

方法: 取胆道探查术后留有T型管患者20例, 随机分为法莫替丁组和西咪替丁组($n = 10$), 测量用药前后的十二指肠压(DP)、SO基础压(SOBP)、收缩幅度(SOCA)、收缩频率(SOF)、收缩间期(SOD)及胆总管压(CBDP)。

结果: 静推西咪替丁10 min后, SOCA及SOBP分别下降了25.6%及57.3%, 20 min后SOCA及SOBP分别下降了25.4%及19.3%, 给药前后自身对照统计学上有显著差别($P < 0.05$); 静脉推注法莫替丁后SOCA及SOBP有降低趋势, 但无统计学意义。其他指标无明显变化。

结论: 常规剂量的西咪替丁可引起SOBP和SOCA降低, 对SO运动具抑制作用, 常规剂量的法莫替丁对SO压力无明显影响。

关键词: Oddi括约肌; 法莫替丁; 西咪替丁; 测压; 运动性

张小薄, 吴硕东, 孔静, 王伟. 法莫替丁及西咪替丁对Oddi括约肌压力变化的影响. *世界华人消化杂志* 2007;15(8):897-900
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/897.asp>

■背景资料

Oddi括约肌在维持胆道动力方面具有极为重要的作用, 他作为胆道系统的一部分, 其上广泛分布着多种神经激素受体, 对于SO运动功能的调节起着重要作用。哪些药物能够影响Oddi括约肌的运动以及如何准确检测Oddi括约肌的压力尚未完全明确。近年来, 法莫替丁和西咪替丁对胃肠运动的影响日益受到重视, 其作用机制尚不完全明了, 可能与H₂受体作用无关。

■相关报道

吴硕东 *et al* 通过经胆道镜测压发现, 吗啡可引起SO基础压、收缩频率、收缩幅度及胆总管压的显著升高, 因此, 在常规胆道疾病患者的治疗过程中, 应该尽量避免应用吗啡镇痛; 而硝酸甘油、阿托品和西沙必利可引起SO基础压、收缩频率显著降低, 有松弛Oddi括约肌的作用。

■创新盘点

以往的实践证明,经胆道镜测压是一种安全可靠检测Oddi括约肌压力的方法,并发现多种药物对Oddi括约肌运动的影响。该文章亦采用胆道镜测压的方法,检测法莫替丁和西咪替丁对Oddi括约肌运动的影响。

0 引言

抑酸药组胺H₂受体阻滞剂法莫替丁、雷尼替丁、西咪替丁等临床上常用于治疗消化性溃疡、胃泌素瘤、胃食管返流病等胃酸相关性疾病。近年的研究表明,他们对胃肠运动亦有重要影响。胃肠与胆道动力学及Oddi括约肌(SO)收缩具有协调一致性,关于H₂受体阻滞剂对SO运动功能的研究较少。我们采用经胆道镜测压方法观察常规剂量下法莫替丁、西咪替丁对SO压力变化的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 原发性胆管结石患者20例,男6例,女14例,平均年龄52.5(27-75)岁,随机分为2组:法莫替丁组及西咪替丁组各10人。全部患者均为胆囊切除、胆总管探查取石及T型管引流术后,平均手术后8 wk(6-14 mo),在胆道镜检查或取残石的操作过程中进行了测压观察。测压前向患者充分说明试验的方法、目的及风险,取得患者的理解与配合,并签署知情同意书,术中所应用的一切药物均免费,并对可能发生的风险负责。测压器械为PC polygram HR高分辨、多通道胃肠功能测定仪及相应测压软件、三通道测压导管、低顺应性水灌注系统、氮气泵及PENTEX LX-750 p纤维胆道镜。三通道测压导管长2 m,直径1.7 mm,末端有3个侧孔,相隔2 mm,每孔开口于不同方向。药品:高舒达(法莫替丁)注射液(日本山之内,20 mg/支),西咪替丁注射剂(苏州第六制药厂,200 mg/支)。

1.2 方法 受试者检查前2 d不使用任何对胆道及SO有影响的药物如吗啡、阿托品、西沙比利、硝酸甘油等,测压前禁食水8 h。设置电脑测压系统参数,氮气压力为40 kPa,水流速度为0.5 mL/min,连接测压导管,拔除T型管并经T型管窦道导入胆道镜,观察乳头是否蠕动良好、有无狭窄、纤维化及结石、有无过度松弛,所有测压患者乳头均活动良好,无器质性疾病,曾行EST的患者排除在外。全部患者行胆道镜探查取石后,由胆道镜侧孔插入测压导管,直视下经乳头达十二指肠,稳定30 s后测压,后拽导管至SO部,直视结合电脑出现时相波可明确导管处于SO内,测压后将导管拽至胆总管内进行测压。然后对法莫替丁组10例患者给予静脉推注高舒达40 mg,10 min和20 min后重复上述过程进行测压并储存压力曲线;西咪替丁组10例患者第一次测压后,给予缓慢静脉推注西咪替丁

200 mg,10 min和20 min再行测压并储存压力曲线。观察参数包括SO基础压(SOBP)、收缩幅度(SOCA)、收缩间期(SOD)、收缩频率(SOF)、十二指肠压(DP)及胆总管压(CDBP),十二指肠压作为零点。

统计学处理 以DP作为零点,计算其余各项指标的相对值结果以mean±SD表示,样本均数间比较使用组内配对 t 检验,应用SPSS11.05统计软件进行相关性分析, $P<0.05$ 被认为有显著意义。

2 结果

在静推高舒达10 min及20 min后,SOBP及SOCA有轻度降低倾向,但其变化无统计学意义,其他指标无明显变化,可见法莫替丁对SO运动功能无明显影响分钟。在西咪替丁10 min后,SOCA及SOBP分别下降了25.6%及57.3%,20 min后SOCA及SOBP分别下降了25.4%及19.3%,利用自身前后对照,统计学上有显著差别($P<0.05$)。其他指标无明显变化。可见西咪替丁使SO活动减弱,对SO运动具有抑制作用(表1)。

3 讨论

SO是围绕胆总管末端、主胰管末段及其共同管道所形成的环状括约肌,长度约为4-6 mm,在维持胆道动力方面具有极为重要的作用。SO运动学最重要的发展是1970年代中期SO测压计的发明,人们可以直接评估SO的运动功能。内镜下SO直接测压是目前公认的SO压力检测的金标准^[1]。行ERCP(endoscopic retrograde cholangiopancreatography)时经内镜测压可选择性插管进入胆总管或主胰管Oddi括约肌功能段,对胆总管梗阻或急性复发性胰腺炎具有诊断意义^[2-3]。缺点为并发症多,如经ERCP测压后胰腺炎发病率较高,并且行ERCP经内镜测压是一门需要技巧的过程,须选择性胆管或胰管插管,一般在十二指肠蠕动间期及亚麻醉状态下进行,这导致了即使是技术熟练的内镜医师其失败率亦高达17%^[4]。我们采用的经T型管窦道胆道镜SO测压法,是逆行插管检测SO压力,经实践检验,其痛苦小,安全性高,相对技术难度较低,易于为临床医生和患者所接受。我们所检测的20例患者全部插管测压成功,无1例并发症出现,而且另有2例患者测压中发现其SO狭窄,术后行EST术解除狭窄,避免了SOD(sphincter of Oddi dysfunction)的发生,也降低了结石再发

表 1 法莫替丁和西咪替丁对SO运动功能的影响($n = 10$)

	法莫替丁			西咪替丁		
	用药前(对照)	用药10 min后	用药20 min后	用药前(对照)	用药10 min后	用药20 min后
SOBP(mmHg)	9.63 ± 8.48	5.92 ± 4.41	4.97 ± 6.53	9.63 ± 8.16	4.96 ± 4.43 ^b	3.10 ± 3.16 ^b
SOCA(mmHg)	96.21 ± 53.12	85.31 ± 59.48	78.18 ± 64.01	106.55 ± 73.58	79.24 ± 59.93 ^a	52.09 ± 37.11 ^b
SOD(s)	6.32 ± 1.15	6.47 ± 1.44	5.71 ± 1.59	6.34 ± 3.19	6.59 ± 1.42	6.07 ± 1.76
SOF(次/min)	9.82 ± 3.18	10.57 ± 3.88	8.35 ± 2.01	8.30 ± 2.84	10.57 ± 2.82	11.44 ± 4.39
CBDP(mmHg)	5.09 ± 7.74	5.63 ± 5.33	2.42 ± 5.28	6.54 ± 4.16	9.03 ± 9.53	5.87 ± 5.07

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 用药前。

的机率。因EST改变了SO的解剖与功能,造成测压不准确,故统计结果时此2例患者未计算在内。SO作为胆道系统的一部分,其上广泛分布着多种神经激素受体,对于SO运动功能的调节起着重要作用。吴硕东 *et al*^[5-7]通过经胆道镜测压发现,吗啡可引起SO基础压、收缩频率、收缩幅度及胆总管压的显著升高,因此,在常规胆道疾病患者的治疗过程中,应该尽量避免应用吗啡镇痛;而硝酸甘油、阿托品和西沙必利可引起SO基础压、收缩频率显著降低,有松弛Oddi括约肌的作用。组胺H₂受体阻滞剂法莫替丁、雷尼替丁、西咪替丁等临床上常用于治疗消化性溃疡、胃泌素瘤、胃食管返流病等胃酸相关性疾病。近年来,法莫替丁、雷尼替丁和西咪替丁对胃肠运动的影响日益受到重视,雷尼替丁和西咪替丁都可影响胃肠运动,延迟胃排空。其作用机制尚不完全明了,可能与H₂受体作用无关。

关于H₂受体阻滞剂对SO作用的研究较少。Toouli *et al*^[8]在组胺对负鼠SO运动功能影响的实验中发现,组胺对SO的抑制作用是通过刺激H₁受体介导的抑制神经引起的,这种抑制神经为非胆碱能神经、非肾上腺能神经;组胺对SO的抑制作用与H₂受体无关。Sand *et al*^[9]亦发现,组胺对SO的抑制作用由H₁受体介导,且成年猪和幼年猪SO对组胺的反应不同。而在Maples *et al*^[10]的研究中发现,H₂受体激动剂氨乙吡唑(betazole hydrochloride)能使胆总管压升高,并与十二指肠肌电活性相关;应用西咪替丁拮抗后十二指肠肌电活性及胆总管压均降至基线水平。

Bertaccini *et al*^[11]在体外动物实验中发现,法莫替丁比西咪替丁及雷尼替丁具有更高的H₂受体选择性;即使在(10^{-4} mol/L)浓度下,对胃肠活动亦没有影响。Ohira *et al*^[12]亦发现,法莫替丁对胃肠的运动功能及胃排空没有影响。然而Pendleton *et al*^[13]报道,大剂量法莫替丁(27 mg/kg)可加速胃排空。陈天华 *et al*发现ip法莫替丁(16 mg/kg)可增

强胃窦肌电活动,给药40 min左右,增效明显,而十二指肠的电活动无明显改变。我们的实验观察到在应用法莫替丁10 min及20 min后,SO基础压(SOBP)、收缩幅度(SOCA)有降低趋势,但无统计学意义,SOD、SOF及CDBP无明显变化,说明其对SO没有明显作用。

西咪替丁可减慢猴、大鼠、人的胃排空,在离体实验中,西咪替丁舒张大鼠食道下括约肌,抑制大鼠离体胃、小肠平滑肌的收缩活动,并且其抑制作用具有浓度依赖性。西咪替丁对大鼠结肠不同部位的作用不同,抑制近端结肠纵行肌条的收缩活动,却兴奋远端结肠。另外,大鼠小肠不同部位对西咪替丁的敏感性不同,十二指肠的反应最强,回肠的反应最弱,即表现为沿小肠向末端部位敏感性逐渐减弱。西咪替丁对胃肠运动的影响可能存在动物种属及作用部位的差异。其机制存在较多争议,有人认为,西咪替丁具有抗乙酰胆碱酯酶作用,遂其对胃肠运动功能的影响与M受体有关,而瞿颂义 *et al*^[14]通过西咪替丁对大鼠胃肌条运动的研究,发现西咪替丁的抑制作用为经由内源性前列腺素受体的途径。本实验观察到常规剂量的西咪替丁可引起SOBP和SOCA降低,对SOD、SOF、CDBP无明显影响,说明西咪替丁对SO具有抑制作用。这一结果与以前的研究相一致,说明西咪替丁在抑制胃肠运动的同时,对SO亦有抑制作用,进一步说明了胃肠运动和胆道运动之间存在协调一致的关系,并对临床应用抑酸药提供了更加广阔的空间。瞿颂义 *et al*^[14]对胃、小肠肌条的研究发现,同为H₂受体阻滞剂的雷尼替丁和西咪替丁,对各肌条的作用不同,雷尼替丁表现为兴奋作用,而西咪替丁则为抑制作用,说明他们对胃肠肌条的作用为非H₂受体作用。本实验发现,法莫替丁和西咪替丁同为H₂受体阻滞剂,抑制胃酸分泌,且法莫替丁作用强,但对SO运动功能表现出不同的结果,说明他们对SO的作用机制可能为非H₂受体作用,与

■应用要点

目前,常规胆道疾病患者的治疗过程中,应该尽量避免应用吗啡镇痛,而硝酸甘油、阿托品和西沙必利可引起SO基础压、收缩频率显著降低,有松弛Oddi括约肌的作用,因此对影响SO运动的药物的研究具有重要意义。随着对这类药物的进一步深入研究,有可能临床应用抑酸药提供了更加广阔的空间。

■同行评价

本文观察了法莫替丁及西咪替丁对Oddi括约肌压力变化的影响,文章具有一定的科学性和临床实用性。

抑酸机制无关。

4 参考文献

- 1 Guelrud M, Mendoza S, Rossiter G, Villegas MI. Sphincter of Oddi manometry in healthy volunteers. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 38-46
- 2 刘晓敏, 唐建光, 苏艺群, 颜丽萍. ERCP检查常见并发症处理及预防措施. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 1238-1239
- 3 王东, 李兆申, 张文俊, 潘雪, 孙振兴, 邹晓平. 急性胆源性胰腺炎内镜治疗疗效及安全性. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 1550-1553
- 4 Maples MD, Lea JW 4th, O'Leary JP. Effects of betazole hydrochloride and cimetidine on common bile pressure and duodenal myoelectric activity in the dog. *Am Surg* 1981; 47: 519-521
- 5 吴硕东, 孔静, 王伟, 张强, 金俊哲. 吗啡及-M胆碱能受体阻断剂对Oddi括约肌压力变化的影响观察. *世界华人消化杂志* 2002; 12: 1467-1469
- 6 吴硕东, 金俊哲, 姜锡然, 张强, 王伟. 经胆道镜测压观察硝酸甘油等对Oddi括约肌的作用. *消化外科* 2002; 1: 40-42
- 7 孔静, 吴硕东, 王伟, 金俊哲. 吗啡、阿托品及丁溴东莨菪碱对Oddi括约肌压力变化的影响观察. *外科理论与实践* 2003; 8: 153-155

- 8 Toouli J, Dodds WJ, Honda R, Hogan WJ. Effect of histamine on motor function of opossum sphincter of Oddi. *Am J Physiol* 1981; 241: G122-G128
- 9 Sand J, Arvola P, Porsti I, Jantti V, Oja OS, Baer G, Nordback I. Histamine in the control of porcine and human sphincter of Oddi activity. *Neurogastroenterol Motil* 2000; 12: 573-579
- 10 Maples MD, Lea JW 4th, O'Leary JP. Effects of betazole hydrochloride and cimetidine on common bile pressure and duodenal myoelectric activity in the dog. *Am Surg* 1981; 47: 519-521
- 11 Bertaccini G, Coruzzi G, Poli E. Histamine H2 receptor antagonists may modify dog intestinal motility independently of their primary action on the H2 receptors. *Pharmacol Res Commun* 1985; 17: 241-254
- 12 Ohira Y, Hanyu N, Aoki T, Hashimoto Y, Iikura M, Fukuda S. Effects of various histamine H2-receptor antagonists on gastrointestinal motility and gastric emptying. *J Smooth Muscle Res* 1993; 29: 131-142
- 13 Pendleton RG, Cook PG, Shepherd-Rose A, Mangel AW. Effects of H2-receptor antagonists upon physiological acid secretory states in animals. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 233: 64-69
- 14 瞿颂义, 郑天珍. 比较雷尼替丁和西咪替丁对大鼠胃肌条运动的影响. *新消化病学杂志* 1997; 5: 75-76

电编 李琪 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 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 2007-01-30)