

山莨菪碱和加贝酯对胆总管结石术后胆道动力的影响

周迈, 郭晏同, 常迎彬, 钟朝辉

■背景资料

随着胆道外科手术增加,胆道术后并发症亦逐渐增多,有研究报道胆囊切除术后有5%-40%的患者术后出现腹部疼痛、腹胀或其他症状等,一般将此症状称为胆囊切除术后综合征(PCS)。PCS中约11%-40%的患者无器质性病变,称为胆囊切除术后胆道动力障碍(PCBD)。近年来,PCBD越来越受到人们的关注,尽管其机制尚未完全明了,其发生可能是由于胆道术后胆道神经体液调节功能失调,导致胆道运动功能紊乱,这些紊乱属于功能性改变,可能通过药物治疗得以改善。

■同行评议者
陈积圣,教授,中山大学孙逸仙纪念医院肝胆外科

周迈,常迎彬,民航总医院普外科 北京市 100123
郭晏同,北京大学第四临床医学院 北京积水潭医院普外科 北京市 100035
钟朝辉,北京大学人民医院普外科 北京市 100044
通讯作者:钟朝辉,副主任医师,100044,北京市,北京大学人民医院普外科, zhongzhaohui1969@vip.sina.com
电话:010-66583666
收稿日期:2009-06-29 修回日期:2009-08-25
接受日期:2009-08-31 在线出版日期:2009-09-18

Effects of anisodamine and gabexate mesilate on biliary dynamics in patients after biliary operation

Mai Zhou, Yan-Tong Guo, Ying-Bin Chang, Zhao-Hui Zhong

Mai Zhou, Ying-Bin Chang, Department of General surgery, General Hospital of Civil Aviation Administration of China, Beijing 100025, China
Yan-Tong Guo, Department of General Surgery, Beijing Jishuitan Hospital, Peking University, Beijing 100035, China
Zhao-Hui Zhong, Department of General Surgery, Peking University People's Hospital, Beijing 100044 China
Correspondence to: Zhao-Hui Zhong, Department of General Surgery, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China. zhongzhaohui1969@vip.sina.com
Received: 2009-06-29 Revised: 2009-08-25
Accepted: 2009-08-31 Published online: 2009-09-18

Abstract

AIM: To observe the effects of anisodamine and gabexate mesilate on biliary dynamics in patients after biliary operation.

METHODS: Sixty-five patients after choledochotomy were randomly divided into control group ($n = 20$), anisodamine treatment group ($n = 22$) and gabexate mesilate treatment group ($n = 23$). Plasma endotoxin level and bile duct pressure were measured on days 1, 2, 3, 4, 5 and 7 after operation, respectively. Hepatobiliary function was evaluated using quantitative ^{99m}Tc -EHIDA hepatobiliary scintigraphy on days 3 and 7 after operation.

RESULTS: The bile duct pressure in patients in the gabexate mesilate treatment group was lower than that in the control group on days 1, 2 and 3 after operation ($1.76 \pm 0.20 \text{ kPa}$ vs 1.84 ± 0.28

kPa , $1.60 \pm 0.221 \text{ kPa}$ vs $1.86 \pm 0.20 \text{ kPa}$, and $1.56 \pm 0.22 \text{ kPa}$ vs $1.74 \pm 0.24 \text{ kPa}$, respectively; all $P < 0.05$). Plasma endotoxin levels in patients in the two treatment groups were lower than those in the control group on days 3 and 4 after operation (all $P < 0.05$). On day 3, the rates of duodenal appearance over 30 min in the two treatment groups were significant higher than that in the control group ($P = 0.026$ and 0.018 , respectively). However, no significant differences were noted in the time to peak activity (T_{max}) and the half-time of excretion ($T_{1/2}$) of the liver and common bile duct among the three groups.

CONCLUSION: Anisodamine and gabexate mesilate can promote bile excretion and reduce plasma endotoxin level in the early period after choledochotomy perhaps through improving the function of sphincter of oddi.

Key Words: Anisodamine; Gabexate mesilate; Biliary dynamics; Biliary operation; Radionuclide imaging; Endotoxin

Zhou M, Guo YT, Chang YB, Zhong ZH. Effects of anisodamine and gabexate mesilate on biliary dynamics in patients after biliary operation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(26): 2748-2751

摘要

目的: 观察胆总管结石术后,使用山莨菪碱、加贝酯对胆道和机体的影响。

方法: 将胆总管结石术后患者65例,随机分为对照组($n = 20$),山莨菪碱组($n = 22$)和加贝酯组($n = 23$),分别于术后1、2、3、4、5及7 d检测胆道压力及血清中内毒素的变化。于术后3、7 d进行 ^{99m}Tc -EHIDA肝胆动态功能显像定量分析。

结果: 胆道压力术后1、2、3 d,加贝酯组的低于对照组($1.76 \pm 0.20 \text{ kPa}$ vs $1.84 \pm 0.28 \text{ kPa}$; $1.60 \pm 0.221 \text{ kPa}$ vs $1.86 \pm 0.20 \text{ kPa}$; $1.56 \pm 0.22 \text{ kPa}$ vs $1.74 \pm 0.24 \text{ kPa}$, 均 $P < 0.05$);术后3、4 d,山莨菪碱组和加贝酯组血清中内毒素水平低于对照组($P < 0.05$);术后3 d,30 min十二指肠显影率(DAR)山莨菪碱组、加贝酯组与对照组

间有明显差异($P = 0.026, 0.018$); 而肝高峰摄取时间(T_{\max})、半排时间($T_{1/2}$)、胆总管高峰摄取时间(T_{\max})及半排时间($T_{1/2}$)差异无显著性。

结论: 本研究提示术后早期, 山莨菪碱组、加贝酯等药物可以促进胆汁排泄, 降低血清内毒素水平, 其作用机制可能与改善术后Oddi括约肌功能有关。

关键词: 山莨菪碱; 加贝酯; 胆道动力学; 胆道手术; 放射性核素显像; 内毒素

周迈, 郭晏同, 常迎彬, 钟朝辉. 山莨菪碱和加贝酯对胆总管结石术后胆道动力的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17(26): 2748-2751
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2748.asp>

0 引言

随着胆道外科手术增加, 胆道术后并发症亦逐渐增多, 其中不少并发症与胆道动力紊乱有关。胆道动力学研究正日益受到人们的关注^[1]。胆道术后, 胆道神经体液调节功能失调, 胆道运动功能紊乱, 可导致系列临床症候群^[2]。这些紊乱多属于功能性改变, 有可能通过药物纠正。本研究通过胆道测压、动态核素显像等方法, 观察胆道术后, 使用山莨菪碱、加贝酯对胆道、机体的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2005-09/2009-01我院普外科收治胆总管结石患者65例, 其中男40例, 女25例; 平均年龄 53 ± 11 岁; 出现黄疸的时间 16 ± 8 d; 其总胆红素为 $69 \pm 45 \mu\text{mol/L}$; 全部患者均行择期胆囊切除、胆道探查取石、T管引流术, 所有患者术后恢复良好。患者纳入标准: (1)术前经B超、CT或MRCP明确诊断; (2)心肺肾等器官功能良好; (3)无胆道以外其他系统感染者; (4)术中胆道造影证实胆总管下端通畅, 胆管内无残石。排除标准: (1)合并急性胆管炎; (2)合并肝内胆管结石; (3)胆道肿瘤或胆道下段炎性狭窄。

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗: 患者随机分为对照组($n = 20$), 山莨菪碱组($n = 22$)和加贝酯组($n = 23$)。3组患者围手术期均给予二代头孢、甲硝唑抗感染, 维持水电介质、酸碱平衡, 适当营养支持等治疗, 术后镇痛使用杜冷丁肌注。山莨菪碱组: 在上述治疗基础上, 每日给予山莨菪碱(杭州民生药业)10 mg肌肉注射1 d 2次, 术后开始连用7 d。加贝酯组: 在上述治疗基础上, 每日给予加贝酯

(常州金远药业)300 mg加入5% GS中, 静脉滴注1 mg/(kg·h), 术后开始连用7 d。

1.2.2 胆道测压: 术后1、2、3、5、7 d进行胆道测压, 将胆汁引流管接在无菌U形水柱管上, 以平卧位腋中线为水平0点, 胆道测压于7:00-8:00进行测量, 每10 min记录1次, 共记录3次。

1.2.3 实验室检查: 术后1、2、3、5、7 d检测血清、胆汁中内毒素的变化。内毒素的测定: 采用偶氮显色法定量监测, 试剂盒由上海市医学生化所提供。

1.2.4 核素肝胆动态显像: 分别于术后3、7 d进行。所有受试者禁食12 h, 患者取仰卧位腋中线为水平0点, T管抬高15 cm, 静脉注射 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -6EHIDA 185 MBq, 采用美国ADAC公司Genesys SPECT进行动态显像, 1帧/min, 连续60 min。分别对心、肝、胆总管及十二指肠画感兴趣区(ROI), 建立各感兴趣区的时间放射性曲线, 并对曲线进行分析, 分别计算出各组肝脏及胆总管高峰摄取时间(T_{\max})、半排时间($T_{1/2}$)、30 min十二指肠显影率(duodenal appearing rate, DAR)。

统计学处理 数据采用单因素方差分析和 χ^2 检验, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。全部统计用SPSS11.5统计分析软件完成。

2 结果

2.1 胆道压力的测定 术后1、2、3 d, 加贝酯组胆道压力低于对照组($P < 0.05$, 表1), 其余未见明显异常。

2.2 血清中内毒素的检测 术后3、4 d, 山莨菪碱组、加贝酯组的胆汁及血清中内毒素水平低于对照组($P < 0.05$, 表2), 其余未见明显异常。

2.3 胆道核素显像结果的比较 (1)术后3、7 d, 3组患者肝脏及胆总管高峰摄取时间(T_{\max})、半排时间($T_{1/2}$)均未见明显差别(表3)。(2)30 min DAR: 术后3 d, 对照组为25.0%(5/20), 山莨菪碱组为59.0%(13/22), 加贝酯组为60.8%(14/23), 山莨菪碱组、加贝酯组与对照组间有明显差异(对照组 vs 山莨菪碱组: $\chi^2 = 4.972, P = 0.026$, 对照组 vs 加贝酯组: $\chi^2 = 5.580, P = 0.018$); 术后7 d, 对照组为55.0%(11/20), 山莨菪碱组为68.2%(15/22), 加贝酯组为65.2%(15/23), 山莨菪碱组、加贝酯组与对照组间无差异(对照组 vs 山莨菪碱组: $\chi^2 = 0.772, P = 0.380$, 对照组 vs 加贝酯组: $\chi^2 = 0.467, P = 0.494$)。

3 讨论

胆道的运动受植物神经支配外, 还由胃肠激素

■研发前沿

随着胆道动力学研究日益深入, 人们发现Oddi括约肌(SO)功能在维持正常胆道动力发挥着重要作用。SO生理功能通过CCK、胃动素等胃肠道激素并经过“神经-内分泌-免疫调节网络”实现正常胆道生理功能, 既是胆系的总“阀门”, 又起到“泵”的作用。对SO病理生理条件下动力学变化的研究正成为该领域研究重点。

■相关报道

1974年Vondrasek et al首先报道内镜下十二指肠乳头括约肌测压以来, 随着内镜测压技术、B超诊断及同位素扫描技术的发展与进步, 对Oddi括约肌运动功能及其生理及病理生理的认识逐步深入。1998年Abell et al又完成了ERCP下SO肌电信号的采集, 进一步推动SO功能的研究。

■应用要点

随着胆囊结石发病率增高,胆囊切除术术后出现胆道动力障碍日益受到广泛的关注,从而推动了胆道动力学的研究。而类似本研究的临床探索将为胆道动力学的基础理论研究,胆道运动功能紊乱的治疗和药物研发提供直接的数据反馈和资料积累。

表 1 术后3组患者胆道压力的变化 (kPa)

分组	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	7 d
对照组	1.84 ± 0.28	1.86 ± 0.20	1.74 ± 0.24	1.52 ± 0.22	1.16 ± 0.14	1.00 ± 0.16
山莨菪碱组	2.00 ± 0.26	1.72 ± 0.26	1.70 ± 0.30	1.44 ± 0.26	1.28 ± 0.12	1.04 ± 0.16
加贝酯组	1.76 ± 0.20 ^a	1.60 ± 0.221 ^a	1.56 ± 0.22 ^a	1.46 ± 0.26	1.16 ± 0.16	1.06 ± 0.14

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

表 2 术后3组患者血清中内毒素的变化 (EU/L)

分组	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	7 d
对照组	0.44 ± 0.10	0.40 ± 0.14	0.36 ± 0.13	0.36 ± 0.15	0.30 ± 0.14	0.29 ± 0.16
山莨菪碱组	0.45 ± 0.18	0.37 ± 0.18	0.30 ± 0.11 ^a	0.30 ± 0.11 ^a	0.30 ± 0.13	0.27 ± 0.12
加贝酯组	0.44 ± 0.13	0.36 ± 0.16	0.31 ± 0.12 ^a	0.27 ± 0.08 ^a	0.27 ± 0.13	0.25 ± 0.12

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

表 3 术后3组患者肝脏及胆总管高峰摄取时间(T_{max})、半排时间($T_{1/2}$)结果的比较

分组	术后3 d				术后7 d			
	肝脏(min)		胆总管(min)		肝脏(min)		胆总管(min)	
	T_{max}	$T_{1/2}$	T_{max}	$T_{1/2}$	T_{max}	$T_{1/2}$	T_{max}	$T_{1/2}$
对照组	8.2 ± 2.5	17.2 ± 3.0	20.5 ± 5.0	23.7 ± 4.1	8.5 ± 2.7	16.2 ± 3.5	19.5 ± 5.9	21.7 ± 4.9
山莨菪碱组	8.6 ± 3.5	16.2 ± 4.2	19.9 ± 6.1	24.1 ± 3.9	8.6 ± 3.7	17.5 ± 3.5	18.7 ± 5.7	22.5 ± 3.8
加贝酯组	8.8 ± 3.5	17.1 ± 4.1	21.5 ± 4.8	24.5 ± 4.9	8.4 ± 3.1	16.8 ± 4.4	19.9 ± 4.9	19.7 ± 4.9

和神经介质调控,如胆囊收缩素(CCK)、胃动素(motilin)、组胺及内啡肽(endorphine)等。这些物质与神经冲动一起协调着胆道的舒缩活动。胆道探查术后,胆囊的缺失可导致胆道神经体液调节功能失调,以及胆道探子使用可能导致十二指肠乳头水肿等因素均可造成胆道、肠道运动功能紊乱,特别是Oddi括约肌功能障碍^[3-5]。Holdsworth *et al*早在1989年就发现胆道探索术后胆道压力有一过性增高表现^[6]。而这些改变多属于功能性,并非器质性病变,可通过药物进行调整。本研究通过胆道测压、动态核素显像等方法,观察胆道术后,使用山莨菪碱、加贝酯等外科常用药物对胆道、机体的影响。

山莨菪碱是临床最常用的一种M胆碱受体阻断剂,可对抗外周乙酰胆碱,松弛平滑肌。加贝酯是一种化学合成的非肽类蛋白水解酶抑制剂,已广泛地应用于胰腺炎的治疗^[7-8],其还能松弛胆囊和胆道平滑肌^[9]。研究发现上述2种药物均能有效地舒张Oddi括约肌^[10-11]。本实验观察发现术后3 d,使用山莨菪碱、加贝酯的患者,30 min十二指肠显影率明显高于对照组,提示术后

早期上述2种药物能增加患者胆汁的肠道排泄。而核素显像3组患者肝脏及胆总管高峰摄取时间(T_{max})、半排时间($T_{1/2}$)均未见明显差别,证明3组患者肝脏胆汁分泌能力方面无明显差别,故推测可能由于药物松弛Oddi括约肌,使胆汁易于进入肠道。本实验还观察到术后1、2、3 d,加贝酯组的胆道压力低于对照组,亦支持上述推测,但山莨菪碱组术后胆道压力未见差异,目前尚无法得出结论,有待进一步临床观察。

本实验还得到了另一佐证:术后早期3组患者在血清中内毒素水平出现明显差异,山莨菪碱、加贝酯组低于对照组。肠道是人体重要的细菌储库,肠道菌群平衡一旦破坏,肠道细菌即可跨过肠黏膜屏障,成为全身性感染的重要感染源^[12]。研究表明,胆汁酸的正常代谢是维持胆肠微生态环境稳定的重要环节,如果胆汁酸的排泄受阻,肠道胆盐缺乏会导致G⁺杆菌大量繁殖,侵入机体,产生大量内毒素。胆道梗阻是细菌易位的主要因素之一^[13],梗阻性黄疸患者内毒素血症发生率高达24%-68%^[14]。胆道探查术后早期Oddi括约肌常处于水肿、痉挛状态^[6],胆汁

主要经T管引流到体外, 给予山莨菪碱、加贝脂, 可松弛Oddi括约肌, 使部分胆汁进入肠道, 从而减少了细菌易位和内毒素的生成. 术后中晚期, 随着Oddi括约肌的功能逐步恢复, 胆道压力接近正常, 胆汁排入肠道增多, 故而3组患者在十二指肠显影率、胆道压力、血清内毒素等方面基本趋同.

本研究证实山莨菪碱、加贝脂可以在胆道术后早期, 增加胆汁的肠道排泄, 减少患者血清中内毒素的数量, 这些现象可能与山莨菪碱、加贝脂对Oddi括约肌的松弛作用有关. 本实验结果提示胆道术后应用山莨菪碱、加贝脂, 可能有利于患者的恢复.

4 参考文献

- 1 Luo X, Li W, Bird N, Chin SB, Hill NA, Johnson AG. On the mechanical behavior of the human biliary system. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1384-1392
- 2 Vassiliou MC, Laycock WS. Biliary dyskinesia. *Surg Clin North Am* 2008; 88: 1253-72, viii-viix
- 3 Corazziari E, Shaffer EA, Hogan WJ, Sherman S, Toouli J. Functional disorders of the biliary tract and pancreas. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II48-II54
- 4 Evans PR, Dowsett JF, Bak YT, Chan YK, Kellow JE. Abnormal sphincter of Oddi response to cholecystokinin in postcholecystectomy syndrome patients with irritable bowel syndrome. The irritable sphincter. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1149-1156
- 5 Funch-Jensen P, Drewes AM, Madácsy L. Evaluation of the biliary tract in patients with functional biliary symptoms. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2839-2845
- 6 Holdsworth RJ, Sadek SA, Ambikar S, Cuschieri A. Dynamics of bile flow through the human choledochal sphincter following exploration of the common bile duct. *World J Surg* 1989; 13: 300-304; discussion 305-306
- 7 Bang UC, Semb S, Nojgaard C, Bendtsen F. Pharmacological approach to acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2968-2976
- 8 Motoo Y. Antiproteases in the treatment of chronic pancreatitis. *JOP* 2007; 8 (4 Suppl): 533-537
- 9 Kong J, Wu SD, Zhang XB, Li ZS, Shi G, Wang W, Chen JZ. Choledochoscope manometry about different drugs on the Sphincter of Oddi. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5907-5912
- 10 Sato Y, Okamura S, Nakasono M, Aoki R, Nakamoto J, Muguruma N, Ito S. Evaluation of serum amylase and gabexate mesilate with endoscopic papillary balloon dilatation. *J Med Invest* 2007; 54: 65-71
- 11 张强, 吴硕东, 王伟. 吗啡、山莨菪碱及硫酸镁对Oddi括约肌压力的影响. *解剖科学进展* 2008; 14: 161-164
- 12 Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979; 23: 403-411
- 13 刘刚, 石景森, 于跃利. 胆道梗阻及再通术后感染与肠道细菌易位的关系. *肝胆胰外科杂志* 1999; 11: 27-28
- 14 李永国, 李青龙. 梗阻性黄疸对血液及免疫系统的影响. *中国实用外科杂志* 1996; 16: 17-20

■同行评价

本研究选题良好, 讨论紧密联系结果, 结论符合逻辑, 对胆道动力学及流变学研究, 有一定意义.

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

汤姆森-路透公布 2008 年 WJG 影响因子 2.081

本刊讯 据汤姆森-路透科技信息集团2009-06-19发布《期刊引证报告》(*Journal Citation Reports*)的统计结果: *World Journal of Gastroenterology*(WJG)的总被引次数(TC): 10 822; 影响因子(IF): 2.081; 即年指数: 0.274; 论文数量: 1112; 半衰期: 3.1; 特征因子(EF): 0.05006. 特征因子这个指标是今年期刊引证报告里新加的一个指标. 与影响因子不同的是, 这个指标不仅考察了引文的数量, 而且考虑了施引期刊的影响力, 即: 某期刊如果越多地被高影响力的期刊引用, 则该期刊的影响力也越高. 正如Google考虑超链接的来源, 特征因子也充分考虑引文的来源, 并在计算中赋予不同施引期刊的引文以不同的权重. 特征因子分值的计算基于过去5年中期刊发表的论文在期刊引证报告统计当年的被引用情况. 与影响因子比较, 期刊特征因子分值的优点主要有: (1)特征因子考虑了期刊论文发表后5年的引用时段, 而影响因子只统计了2年的引文时段, 后者不能客观地反映期刊论文的引用高峰年份; (2)特征因子对期刊引证的统计包括自然科学和社会科学, 更为全面、完整; (3)特征因子的计算扣除了期刊的自引; (4)特征因子的计算基于随机的引文链接, 通过特征因子分值可以较为合理地测度科研人员用于阅读不同期刊的时间. 在55种国际胃肠病学和肝病学期刊中, WJG的EF, TC和IF分别名列第6, 9, 32位. (WJG编辑部主任: 程剑侠 2009-09-18)