

- 手术治疗(附 238 例报道)[J]. 中华神经外科杂志, 2006, 22(11):681.
- [3] 吴承远,刘玉光. 三叉神经痛[M]. 2 版. 山东:山东科学技术出版社,2008:91.
- [4] Savica R, Laganà A, Siracusano R, et al. Idiopathic familial trigeminal neuralgia: a case report[J]. *Neurol Sci*, 2007, 28(4):196.
- [5] El Otmani H, Moutaouakil F, Fadel H, et al. Familial trigeminal neuralgia[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2008, 164(4):384.
- [6] 郑林丰,谢应桂,许愿忠. 降钙素基因相关肽在神经系统损伤中的作用[J]. 创伤外科杂志, 2006, 8(6):571.
- [7] Kanai Y, Nakazato E, Fujiuchi A, et al. Involvement of an increased spinal TRPV1 sensitization through its up-regulation in mechanical allodynia of CCI rats[J]. *Neuropharmacology*, 2005, 49(7):977.
- [8] Lee SE, Kim JH. Involvement of substance P and calcitonin gene-related peptide in development and maintenance of neuropathic pain from spinal nerve injury model of rat[J]. *Neurosci Res*, 2007, 58(3):245.
- [9] 胡世辉,姜晓钟,赵云富,等. 降钙素基因相关肽与三叉神经痛发病关系的临床研究[J]. 口腔医学研究, 2004, 20(2):173.
- [10] 陈志峰,朱也森. 三叉神经痛大鼠延髓内降钙素基因相关肽的变化[J]. 上海医学, 2006, 29(2):101.
- [11] 于鹤,程智刚,李静怡,等. 脊髓背角及背根神经节内降钙素基因相关肽与神经病理性疼痛的关系[J]. 实用疼痛学杂志, 2007, 3(6):459.
- [12] Hosaka K, Rayner SE, von der Weid PY, et al. Calcitonin gene-related peptide activates different signaling pathways in mesenteric lymphatics of guinea pigs[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(2):H813.
- [13] Aoki Y, Ohtori S, Takahashi K, et al. Expression and Co-Expression of VR1, CGRP and IB4-binding glycoprotein in dorsal root ganglion neurons in rats: differences between the disc afferents and the cutaneous afferents[J]. *Spine*, 2005, 30(13):1496.
- [14] Sun RQ, Tu YJ, Lawand NB, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor activation produces PKA- and PKC-dependent mechanical hyperalgesia and central sensitization[J]. *Neurophysiology*, 2004, 92(5):2859.
- [15] Yoshimura M, Yonehara N. Alteration in sensitivity of ionotropic glutamate receptors and tachykinin receptors in spinal cord contribute to development and maintenance of nerve injury-evoked neuropathic pain [J]. *Neurosci Res*, 2006, 56(1):21.
- [16] 王文宇,刘红娟,张立新. 大鼠原发性三叉神经痛脑神经递质的实验研究[J]. 中国老年学杂志, 2005, 25(3):320.
- [17] 王堃,张素芝,吕光强,等. 三叉神经周围支撕脱术前血浆 P 物质与神经肽变化的研究[J]. 临床医学工程, 2009, 16(2):40.
- [18] 刘红娟,王文宇,孙红晨. 鼠原发性三叉神经痛下丘脑 β 内啡肽含量测定[J]. 中华口腔医学杂志, 2005, 40(2):154.
- [19] 曾庆文,马玲. 三叉神经痛治疗现状与进展[J]. 实用疼痛学杂志, 2008, 4(3):219.
- [20] Krafft RM. Trigeminal neuralgia[J]. *Am Fam Physician*, 2008, 77(9):1291.

(收稿日期:2009-07-07 修回日期:2009-09-19)

• 综 述 •

Oddi 括约肌运动功能障碍与急性胰腺炎的研究进展

刘忠铭¹, 何 勇²综述, 龚建平²审校

(1. 重庆市九龙坡区第三人民医院外科 400080; 2. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010)

关键词: Oddi 括约肌; 急性胰腺炎; 运动功能障碍

中图分类号: R576

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)05-0613-03

随着急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)研究的认识与发展, 众多学者发现 Oddi 括约肌(phincter of Oddi, SO)功能障碍与 AP 的关系超过了以往的认知程度。因此加深认识 SO 的病理机制在 AP 中的作用具有较大临床意义。

1 SO

1.1 SO 功能及功能障碍 SO 是位于胆总管、主胰管和十二指肠结合部位的神经肌肉复合体, 长约 4~6 mm, 是胆汁和胰液的流出道。其对调节胆囊充盈, 控制胆汁和胰液酶排出, 维持胆、胰管内压力, 防止十二指肠液胆道返流有重要作用。SO 运动异常的因素很多, 可以归纳如下。(1) 进食因素: 正常人消化间期 SO 运动存在两种形式, 即自发性紧张性收缩和节律性收缩, 两种收缩方式交替进行保证了括约肌的协调运动。(2)

神经调节因素: SO 上含有 α 和 β 两种肾上腺素受体, 分别介导收缩和舒张, 另外还有胆碱能受体介导收缩, 其对阿托品敏感, 迷走神经兴奋时, 胆囊收缩, SO 舒张, 有利于胆汁的排泄。(3) 体液调节因素: 胃肠道激素对 SO 的影响目前研究较少, 已知的胆囊雌激素(CCK)能抑制 SO 收缩, 增加胆汁流入十二指肠^[1]。促胃液素是一种类似于 CCK 的激素, 可抑制胰管括约肌运动, 有利于胰液的排出。(4) 药物因素: 鸦片类、胆碱能拮抗剂、 α -肾上腺能拮抗剂、 H_1 -受体拮抗剂等可使 SO 压力升高; β -受体拮抗剂、抗胆碱能制剂、硝酸酯、钙离子拮抗剂等可使 SO 压力下降^[2-3]。此外, 胆囊在调节胆道动力学方面发挥着重要作用。在生理条件下, 胆囊与 SO 作为一个整体, 对胆汁从肝脏经胆道排入肠道起着协调作用。当 SO 运动异常, 不

能正常地舒张时,胆汁和(或)胰液引流不畅,导致胆汁淤积和(或)胰腺炎,表现为反复发作的上腹痛、黄疸、淀粉酶升高等,称为 SO 功能障碍(sphincter of Oddi dysfunction, SOD),SOD 分为 SO 狭窄和 SO 运动功能障碍,前者多见于胆道慢性炎症或结石长期刺激,后者可见于胆囊切除术后患者。

1.2 SOD 诊断标准 Hogan 等按患者临床表现及实验室检查又将 SOD 分为胆管型 SOD 和胰管型 SOD,每类根据症状轻重又分为 I、II、III 型。其中 I 型除临床症状外,还包括酶学异常和胆管或胰管排空障碍:(1)胆源性腹痛或胰源性腹痛;(2)1 次以上血清转氨酶或碱性磷酸酶升高 2 倍以上,或 1 次以上血清淀粉酶或脂肪酶升高 2 倍以上;(3)内镜逆行胰胆管造影(ERCP)示胆总管扩张大于 12 mm,或 ERCP 示胰管扩张(头部大于 6 mm,体部大于 5 mm);(4)ERCP 示胆总管排空时间延长(>45 min),或胰管排空时间延长(>9 min)。III 型仅有临床表现,单纯的胆源性腹痛或胰源性腹痛。II 型介于两者之间,胆源性腹痛或胰源性腹痛加上上述异常中的 1 和 2 项。近年来,罗马 III 专家委员又对 Hogan 分型标准进行了修订^[4],主要区别在于诊断 SO 功能紊乱不再强调胆道、胰管引流时间,这样减少了对患者的有创 ERCP 检查。新的临床分型标准规定 I 型患者应具备:胆源性腹痛;至少 2 次丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、胆红素升高至大于正常值 2 倍;腹部 B 超检查发现胆道扩张,直径大于 8 mm。

1.3 SOD 的诊断方法 目前诊断 SOD 的方法很多,但其优缺点又各有不同。

1.3.1 以临床症状诊断(与医师的临床经验密切相关)的 ROME II 诊断标准(根据临床症状) 右上腹和上腹恒定而较重的疼痛发作,并伴有以下症状:(1)发作持续 30 min 或以上;(2)在过去 12 h 中有一次或多次发作;(3)疼痛稳定不变,并影响日常生活需就医;(4)没有足以解释这些症状和结构方式异常的证据。

1.3.2 其他实验室检查 又分为侵入性检查与非侵入性检查。非侵入性检查:(1)超声检查,通过间接观察空腹状态下,或结合脂肪餐后或静脉直接注射 CCK 后胆总管直径与胰管直径出现大于正常值的情况。(2)磁共振胰胆管成像术(MRCP),MRCP 对胰胆管检查具有较高的精确度,用以排除结石、肿瘤或其他可致胆胰梗阻且与 SOD 有类似表现的病变,特别适用于有 ERCP 禁忌证或检查失败的患者。(3)血生化检查,通过与腹痛相关的测定肝脏酶及淀粉酶、脂肪酶的值来间接推测。该检查特异性和精确度不高,不适合广泛采纳。(4)胰泌素激发核磁共振胰管显影(MRP-S 试验),MRP-S 试验是以 MRCP 为前提的无创检查术,加用胰泌素注射激发,可以更为有效地观察胰管的动态变化,对胰腺型 SOD 具有较高的敏感性和特异性,既可提供形态学依据,又可反映胰管的排空功能。近年来,核素肝胆显像(HBS)、胆总管闪烁显像、激发试验(Nardi 试验)是较好的非侵入性检查手段^[5]。有学者提出,通过改良方法测定 SO 的肌电活动峰位变化间接判断 SO 的功能是否正常活动^[6],也是值得广泛关注的非侵入检查。侵入性检查:(1)ERCP,ERCP 结果异常(如胆总管直径大于 12 mm,胰头部直径大于 6 mm,体部直径大于 5 mm;十二指肠乳头开放和关闭运动减弱或消失等)提示 SOD^[7]。ERCP 对 I 型 SOD 的敏感性和特异性均可达 90% 以上,但是对 II、III 型的诊断价值较低,有引起 AP 的危险,而且 SOD 患者 ERCP 术后胰腺炎

的发生率高于因其他原因将 ERCP 的患者,加之有发生并发症的危险^[8],因此并不推荐单独将 ERCP 作为 SOD 的诊断性检查。ERCP 应结合 SO 测压,必要时行内镜括约肌切开术和放置支架。(2)SO 测压(SOM),SOM 是评价 SOD 最直接、客观的方法,其结果是诊断 SOD 的“金标准”。测压异常表现为基础压力增高,大于 40 mm Hg,收缩幅度超过 240 mm Hg 或收缩频率大于 10 次/分,逆行收缩超过 50%。

1.4 SOD 的治疗 SOD 的治疗目的是降低胆汁和胰液排出时 SO 的张力,以利于胆道和胰腺分泌的液体向十二指肠流出。目前针对 SOD 的治疗方法大体上有 3 类:药物、内镜和手术治疗:(1)药物治疗,特别适合胆道型 SOD,所以大多以抑制 SO 运动功能,如降低括约肌痉挛程度、抑制括约肌收缩运动、降低胆道压力为主要方向。这类药物常以抗胆碱能神经药、生长抑素及其类似物、硝酸酯类、钙通道阻滞药以及促胃动力药为主,此类药物取得了比较满意的效果^[9-11]。但上述药物治疗都限于控制括约肌松弛的电生理基础之上,由于括约肌的具体电生理机制目前尚未完全阐明,所以仍有待进一步研究。(2)内镜治疗,又分为内镜下括约肌切开术(EST)^[12]、内镜下置放支架引流、内镜下括约肌球囊导管扩张术及内镜下肉毒杆菌毒素注射术。有临床资料表明,EST 被公认为是目前治疗 SOD 的有效且常用的治疗方式^[13],但术后的并发症(AP、急性胆管炎、管道狭窄等)和术后缓解时间不长不容忽视,也是近来大多数学者研究的重点^[14]。内镜下括约肌球囊导管扩张术同样适用于胆道 SOD I、II 型,但远期效果仍值得进一步研究^[4]。内镜下肉毒杆菌毒素注射可以避免括约肌切开,对于治疗 SOD III 型的效果也值得关注。(3)手术治疗,分为十二指肠乳头括约肌切开成形术和胆肠吻合术。手术治疗具有既可避免胰管处梗阻,又可解决壶腹部瘢痕和狭窄的问题。但由于是开腹手术其打击程度大且治疗效果不一定比 EST 高,因此目前正被 EST 所替代。对于 I 型如考虑与乳头括约肌狭窄有关,宜通过 EST 或外科手术解决,EST 具有损伤小、安全、经济等特点,应作为首选方法。对于 II、III 型,特别是 III 型属功能障碍与括约肌痉挛、不协调运动或早期纤维化形成有关,大部分可望通过药物治疗显效。

2 AP

2.1 AP AP 是指胰酶在各种因素下被激活后引起自身组织自我消化的炎症反应。在亚特兰大举行的国际研讨会上学者们一致同意将 AP 定义为:胰腺的一种急性炎性过程,伴随有其他部位组织、远程器官系统的各种受累。据报道,国内 AP 的发生主要病因以胆道疾病为主,约占 50% 左右(包括结石、胆道蛔虫、胆道感染等),饮酒占 30% 左右,而国外则以饮酒为主,约占 60%。其他与药物、创伤、全身感染、高钙血症、高脂血症等诸多因素有关。了解 AP 的病因特别是探讨其与 SOD 之间的相关性对诊治有着关键的作用。有学者指出,分泌活跃的胰腺如果发生胰管梗阻,就会产生 AP。因此很多学者在研究中已经非常明确了胆结石、酒精等与 AP 的关系,但有些 AP 患者并无明显的酒精、胆结石、高钙血症、高脂血症等诱因,提示在胰腺炎发生过程中尚有其他病因,为探究 SOD 与胰腺炎的关系打下基础。

随着对胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)的进一步研究,有学者发现一部分患者在切除胆囊后会并发胆囊切除术后综合征(postcholecystectomy syndrome),即出现轻型

胃肠道反应而非特异性的消化道症状(恶心、嗝气、腹胀等)和特异性的胆道症状(右上腹痛、典型的胆绞痛、胆管炎等)。而部分患者可以不出现该症状,研究发现引起这一症状的病因并非只是切除胆囊后的神经体液调节出现紊乱,发现可能与胆囊切除前胆道自身病变 SO 运动障碍以及胆总管小结石、胆囊管遗留残端过长、手术伴发的并发症等有相当大的关系。目前对于 SOD 与 AP 是否有直接关系仍存在很大的争议。Chen 等^[15]报道,向大鼠的 SO 注射卡巴可(氯化氨甲酰胆碱),造成 SOD 的动物模型,结果出现胰液排空障碍,胰管压力升高和 AP,在动物实验中证明了 SOD 可单独诱发 AP。也有学者认为 AP 的发生可能与胆总管小结石刺激胆道及 SO,引起括约肌痉挛、水肿而造成括约肌运动功能障碍,而非是引起 AP 的单一因素,胰腺炎的发生也可能伴随胆总管小结石和 SOD 或其他因素存在。虽然观点不一致,但至少说明 SOD 是 AP 的一个重要病因,尤其是对那些特发性胰腺炎,更应考虑到 SOD 的可能性^[13]。

2.2 AP 的治疗 AP 的治疗方法分为保守治疗(包括禁饮、禁食、肠胃减压、抑制胰腺分泌、抗感染、抗休克、维持电解质平衡、营养支持以及内镜治疗等方法)和手术治疗(包括单纯腹腔引流,B 超、CT 介导经皮穿刺置管引流,若伴有胆总管结石应行胆囊切除伴切开胆总管取石并置 T 管引流,剖腹清理炎性组织等手术方式)^[16]。目前对于 AP 有很多新型的治疗方法,但在手术治疗上并没有太多的突破,而更多的治疗研究致力于对胰腺炎保守期间直接进行干预,如免疫干预治疗、胰酶抑制、基因治疗、细胞凋亡、改善微循环等途径^[17]。重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的治疗倡导“个体化治疗”,追求对不同时期不同治疗方案实施非手术与手术治疗结合增加 SAP 存活率^[18],但应对其中一些影响因素引起注意,如胆总管下段结石、炎性水肿^[19]、SOD、胰管结石或梗阻等,及时进行内镜治疗可以明显降低 SAP 的死亡率及胰腺局部并发症的发生。

3 结 论

目前导致 AP 的病因仍以胆道结石和饮酒等因素为主,但不能忽视 SO 运动功能障碍对胰腺炎的病因学意义。过去对 AP 的认识局限于上述因素中,随着不断出现胆囊切除术后(排除手术本身原因)的胰腺炎和反复发作性胰腺炎,人们逐渐重视 SO 运动功能障碍与胰腺炎的密切关系,由于国内诊疗技术水平层次不一,故处理上述疾病之初,通常也只是简单的通过外科手术式(胆肠吻合术、括约肌切开术等)缓解病情,只起到暂时缓解作用,长期仍可能出现胆道胰管狭窄或 Vater 壶腹部梗阻等并发症。作为诊断 SOD 的“金标准”,SOM 在诊断 SOD 时还需依靠临床表现及结合其他检查,如超声、生化检测、ERCP 等,但效果仍难以令人满意,导致在判定 SOD 与 AP 之间的具体关系时出现障碍。随着研究的进展,人们对 SOD 将会有更客观的认识,但其复杂的致病机制仍是今后研究的重点,应该更进一步明确 SO 运动的生理与病理活动机制,通过治疗疾病从根本上改善症状。不应该仅局限于外科手术解决一切问题,应该从疾病本身入手,也可根据病情的严重程度进行外科与内科结合治疗。如今大家公认为 EST 为 SOD 相关性胰腺炎的主要治疗手段,具有创伤小、简便等优点,由于其并发症的存在,在治疗 SOD 时受到一定限制。进一步开拓更为有效、安全、简便的治疗方式,仍是一项艰巨的任务。

参考文献:

- [1] 刘永康,李智华,禹建峰,等. CCK 对犬 SO 电生理影响的实验研究[J]. 重庆医学,2007,36(4):328.
- [2] 张孝勇,马进,魏经国,等. 高胆固醇血症兔 Oddi 括约肌细胞钾离子通道活性的改变[J]. 世界华人消化杂志,2007,15(3):216.
- [3] Sand J, Arvola P, Nordback I. Calcium channel antagonists and inhibition of human sphincter of Oddi contractions[J]. Scand J Gastroenterol,2005,40(12):1394.
- [4] 邹多武. 功能性胃肠病罗马Ⅲ标准解读:胆囊及 Oddi 括约肌功能紊乱[J]. 临床消化病杂志,2006,18(5):262.
- [5] 李虎城,董家鸿,胡志安,等. 奥曲肽对 SO 肌电活动的影响[J]. 消化外科,2004,3(1):54.
- [6] 陈飞,李虎城,李智华,等. 犬 Oddi 括约肌肌电的研究[J]. 消化外科,2006,5(2):125.
- [7] 张垣,黄晓东,吴杰,等. ERCP 在胆管良性疾病治疗中的作用[J]. 华中科技大学学报:医学版,2009,38(3):368.
- [8] 韩兵,王宝仁. ERCP 术后急性胰腺炎并发症的危险因素及预防研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2006,14(18):1813.
- [9] 李翠萍,钱伟,侯晓华. 匹维澳胺对兔离体 Oddi 括约肌的作用[J]. 中华消化杂志,2007,27(7):482.
- [10] 于宏伟,李莉,邓勇,等. 奥狄氏括约肌功能障碍及其肉毒毒素治疗[J]. 牡丹江医学院学报,2007,28(6):67.
- [11] 徐章,胡阳黔,丁百静,等. Odi 括约肌功能失调的药物与内镜治疗的作用[J]. 临床肝胆杂志,2007,23(3):203.
- [12] 林争,谭国锴,雷朝晖,等. 经内窥镜括约肌乳头切开术治疗急性复发性胰腺炎[J]. 广东医学,2007,28(5):782.
- [13] 司丽娟,任建林,董菁. Oddi 括约肌运动功能障碍的诊断和治疗[J]. 世界华人消化杂志,2008,16(2):192.
- [14] 曾斌,姚育红,廖爱军,等. 诊治性内镜下逆行性胆胰管造影操作技巧及并发症分析[J]. 中国内镜杂志,2007,13(4):413.
- [15] Chen JW, Thomas A, Woods CM, et al. Sphincter of Oddi dysfunction produces acute pancreatitis in the possum [J]. Gut,2000,47(4):539.
- [16] 中华医学会消化病学分会胰腺病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案)[J]. 现代消化及介入诊疗,2007,12(3):206.
- [17] 廖家智,王家骥. 美国急性胰腺炎临床指南[J]. 临床内科学杂志,2007,24(2):136.
- [18] 姚洁. 重症急性胰腺炎的临床治疗与预后分析[J]. 山东医药,2009,49(12):96.
- [19] Lee SH, Hwang JH, Yang KY, et al. Does endoscopic sphincterotomy reduce the recurrence rate of cholangitis in patients with cholangitis and suspected of a common bile duct stone not detected by ERCP? [J]. Gastrointest Endosc,2008,67(1):51.