

迷走神经兴奋对酸化十二指肠引 起胰液分泌的加强作用***

梅 懋 华

(大连医学院生理学教研室, 大连 116023)

摘 要

本工作采用 18 条具有 Thomas 胰痿和胃痿的狗, 用急性和慢性实验、电刺激变性迷走神经、酸化十二指肠 (D. A.) 注射促胰液素、阿托品和利多卡因等进行分析, 结果如下: 慢性与急性实验相比, 前者由 D. A. 引起的胰液分泌潜伏期变短, 分泌量增多, 差异极显著 ($p < 0.001$). 阻断迷走冲动或注射阿托品均显著抑制 D. A. 引起的胰蛋白质和碳酸氢盐排出量 ($p < 0.01$). 用利多卡因麻痹十二指肠粘膜的神经末梢也使 D. A. 引起胰液分泌下降. 刺激迷走神经与 D. A. 相结合, 不论同时还是相继结合, 所得效应超过二者分别刺激所得效应相加之和. 刺激迷走神经与注射促胰液素相结合, 获得与上相同的结果. 这些结果提示, 迷走冲动与 D. A. 或促胰液素共同作用胰外分泌器官时有相互加强效应. 在 D. A. 引起胰液分泌机制中迷走神经和肠粘膜神经末梢均参与其作用.

关键词: 胰外分泌, 迷走神经兴奋, 酸化十二指肠, 阿托品, 利多卡因

胰腺外分泌受神经和激素因素调节, 二者相互关系如何? 研究较少. 特别是酸性食糜由胃转入肠引起胰液分泌机制中神经和激素的关系更值得探讨. 因为这是一个正常生理现象. 据报道切断迷走神经后肠内刺激物引起胰液分泌下降^[1]. 推测其原因: 1. 干扰了内源性胃肠激素对胰外分泌器官的作用, 2. 妨碍了促胰液素和胆囊收缩素 (CCK) 的释放, 3. 阻断了胆碱能肠-胰反射. 这 3 种推测并不互相排斥, 可能同时存在. 本工作目的为探讨在酸化十二指肠引起胰液分泌机制中神经和激素有相互加强作用.

一、方 法

采用 18 条体重 10—20 kg 的杂种狗, 分两种类型实验, 一种为急性实验, 另一种为慢性实验. 后者再分慢性清醒和麻醉两组.

1. 急性实验 用戊巴比妥钠 (30mg/kg, i. v.) 麻醉狗, 作腹部正中切开并暴露十二指肠和胰腺, 将连有聚乙烯管的玻璃管插入胰主导管以收集胰液. 将另一聚乙烯管穿过肠壁插

本文 1989 年 3 月 20 日收到, 1989 年 8 月 21 日收到修改稿.

* 国家自然科学基金资助项目.

** 陈奇同志参加技术工作.

入十二指肠腔以灌注盐酸溶液。为了避免胃酸流入十二指肠,在靠近十二指肠的幽门壁上作纵行切口,暴露出粘膜下层,于粘膜下层和肌层之间围绕肠轴作环行分离,然后用粗线绕肠一周将肌层和粘膜层结扎以阻断胃与十二指肠的沟通,使胃液不能流入小肠。此手术可不影响胃、十二指肠和胰腺的外来神经支配。

2. 慢性实验 给狗进行外科手术。按 Thomas 方法^[2]安置十二指肠瘘管,其位置正对着胰主导管以便收集胰液。另作胃瘘,即用 Thomas 氏型肠套管,但内管边缘改为圆形。术后4周开始实验。每次实验前狗禁食18h,但自由饮水。两次实验的间隔至少72h。慢性麻醉狗用戊巴比妥钠(25mg/kg, i. p.)作轻度麻醉,然后进行实验。

实验时将胃套管盖打开以引流胃液至体外。打开肠套管盖,将一特制玻璃管通过肠套管插入胰主导管,玻璃管与15—20cm长的聚乙烯管相连,胰液流入有刻度离心管内。每隔10min收集1个样品。弃去头40min的样品以避免胰腺内原有的胰酶被冲出所受的影响。

3. 电刺激变性迷走神经的方法^[3] 在消毒条件下暴露右颈迷走神经,于靠近颈动脉窦处将神经切断,将切断神经的外周段埋于颈部皮下。术后5天迷走神经干内的运动纤维变性;而分泌纤维则否。此时用电刺激(9V, 16Hz, 8ms)变性迷走神经,心率不改变而胰液分泌却明显增多。

4. 酸化十二指肠的方法 将直径2mm的聚乙烯管通过 Thomas 十二指肠套管插入肠内,深入10cm左右。此管另端连恒速输液泵,将15ml盐酸溶液(0.05—0.10N)泵入肠内,泵速一般为1ml/min。

5. 样品测定 胰液量测定的精确度为0.1ml,碳酸氢盐浓度用反向滴定法,其法为取0.5ml胰液加入1ml的盐酸溶液(0.1N)内,然后用NaOH(0.2N)于自动滴定器上滴走到pH7。胰蛋白质浓度的测定按 Lowry 法^[4]。

6. 计算 每10min胰液量乘胰蛋白质或碳酸氢盐的浓度即为排出量,分别以mg/10min或 $\mu\text{Eq}/10\text{min}$ 表示。将所得数据进行统计,以均数 $\pm$ 标准误表示,依 t 检验求 P 值。

二、结 果

1. 巴比妥类麻醉剂对胰液分泌的影响

实验资料表明,酸化十二指肠在急性实验中引起胰液分泌的潜伏期为

$$249.8 \pm 11.5s (n = 16),$$

分泌量为 20.7 ± 3.7 滴/30 min ($n = 16$)。然而慢性实验则完全不同,其潜伏期缩短

$$(95.3 \pm 9.1s, n = 14).$$

分泌量增多 (170.9 ± 10.1 滴/30 min, $n = 14$)。急性与慢性实验差异极显著 ($P < 0.001$)。进一步观察到慢性麻醉与慢性清醒组之间,酸化十二指肠所引起的胰液分泌无差异(表1)。这表明戊巴比妥钠麻醉药对酸化肠引起的胰液分泌几无影响。所以在随后的实验中我们常采取慢性麻醉实验,它可以避免条件反射性胰液分泌,其结果似更可信。

2. 阻断迷走神经后对酸化肠引起胰液分泌的影响

事先切断狗的右侧颈迷走神经。实验时用2%普鲁卡因封闭左颈迷走神经,对比阻断迷走冲动前后酸化十二指肠引起胰液分泌的区别。结果观察到,如果以阻断前酸化肠引起胰碳酸氢盐和蛋白质排出量为100%,则阻断后分别为26.0%和15.4% ($n = 7$),差异极显著。

表 1 在狗的急性和慢性实验中酸化十二指肠引起胰液分泌的区别

急性实验		慢性实验			
潜伏期 (s)	分泌量 (滴/30 min)	清醒组		麻醉组	
		潜伏期 (s)	分泌量(滴/30 min)	潜伏期 (s)	分泌量(滴/30 min)
249.8±11.5* (n = 16)	20.7±3.7* (n = 16)	95.3±9.1 (n = 14)	170.9±10.1 (n = 14)	108.9±9.9 (n = 12)	160.9±9.7 (n = 12)

* 表示与慢性实验相比, $p < 0.001$.

表 2 阻断迷走冲动或注射阿托品对酸化十二指肠引起胰液分泌的影响

	碳酸氢盐排出量 ($\mu\text{Eq}/10\text{min}$)	蛋白质排出量 ($\text{mg}/10\text{min}$)
阻断迷走冲动前 ($n = 7$)	321.7±66.7(100.0%)	39.1±14.8(100.0%)
阻断迷走冲动后 ($n = 7$)	83.8±29.6(26.0%)	6.0±1.3(15.4%)
二者差异	$p < 0.01$	$p < 0.01$
注射阿托品前 ($n = 7$)	381.7±63.7(100.0%)	10.9±3.8(100.0%)
注射阿托品后 ($n = 7$)	89.7±15.4(23.5%)	2.1±0.7(19.3%)
二者差异	$p < 0.01$	$p < 0.01$

($p < 0.01$), 见表 2.

对比注射阿托品 ($50 \mu\text{g}/\text{kg}$) 前后酸化肠引起胰液分泌的区别, 其结果与阻断迷走冲动相同. 胰碳酸氢盐和蛋白质排出量降低百分数分别为对照组的 23.5% 和 19.3% ($n = 7$), $p < 0.01$, 见表 2.

3. 麻痹肠粘膜神经末梢对酸化肠引起胰液分泌的影响

将聚乙烯管通过 Thomas 套管插入十二指肠, 不仅能灌注盐酸溶液还能灌注其它溶液. 通过它灌入 20 ml 的 20% 利多卡因, 可使肠粘膜内神经末梢麻痹. 灌注利多卡因前后酸化十二指肠引起胰液分泌的有所不同. 如果以麻痹前酸化肠引起的胰碳酸氢盐和蛋白质排出量为 100%, 则麻痹后分别降低到 27.8% 和 22.4% ($n = 7$), $p < 0.01$, 见表 3.

表 3 向十二指肠内灌注利多卡因对酸化十二指肠引起胰液分泌的影响

灌注利多卡因 (20%, 20ml)	碳酸氢盐排出量 ($\mu\text{Eq}/10\text{min}$)	蛋白质排出量 ($\text{mg}/10\text{min}$)
灌注前 ($n = 14$)	174.5±38.6(100.0%)	17.0±5.0(100.0%)
灌注后 ($n = 14$)	48.7±10.7(27.8%)	3.8±1.5(22.4%)
差异	$p < 0.01$	$p < 0.01$

4. 刺激迷走神经与酸化十二指肠结合对胰液分泌的影响

(1) 同时结合的效应 单独酸化十二指肠 ($n = 6$), 每次收集 3 个胰液样品, 将全部样品进行统计, 求得蛋白质和碳酸氢盐排出量分别为 $17.5 \pm 5.9 \text{ mg}/10\text{min}$ 和 $131.0 \pm 34.6 \mu\text{Eq}/10\text{min}$; 单独电刺激迷走神经 ($n = 9$), 胰蛋白质和碳酸氢盐排出量分别为 $59.7 \pm 5.8 \text{ mg}/10\text{min}$ 和 $112.6 \pm 25.0 \mu\text{Eq}/10\text{min}$. 在酸化肠时刺激迷走神经, 则蛋白质排出量增至 $145.8 \pm 44.1 \text{ mg}/10\text{min}$, 其效应超过单独酸化肠和刺激神经所得效应之和 (即 $145.8 > 17.5 + 59.7$), 碳酸氢盐排出量增至 $431.5 \pm 77.1 \mu\text{Eq}/10 \text{ min}$, 其效应亦超过酸化肠和刺激神经的效

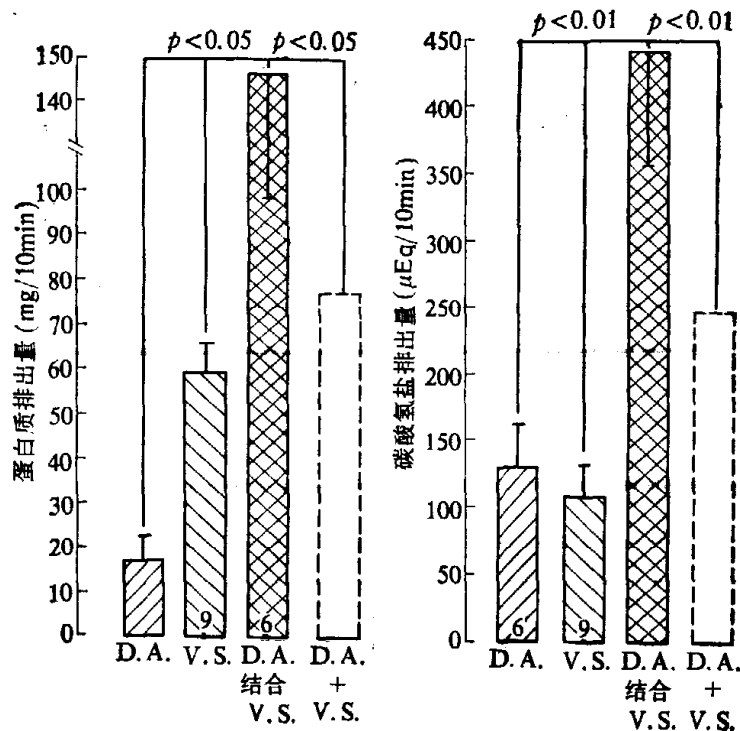


图 1 刺激迷走神经(V.S.)结合酸化十二指肠(D.A.)对胰蛋白质和碳酸氢盐排出量的影响

(虚线柱代表 V.S. 和 D.A. 分别引起胰液分泌效应相加之和)

应之和(即 $431.5 > 131.0 + 112.6$)。将二刺激结合所得效应与二刺激分别所得效应之和进行统计, $p < 0.05$ 和 0.01 (图 1)。

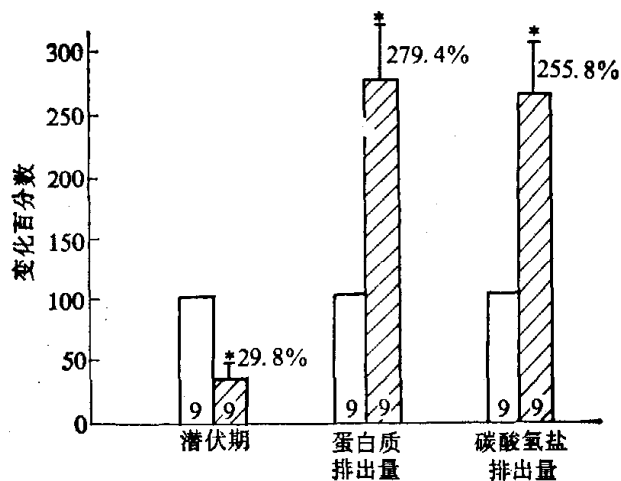


图 2 酸化十二指肠后(斜线柱)刺激迷走神经引起胰液分泌的潜伏期、蛋白质和碳酸氢盐排出量的变化(假设酸化肠前(空白柱)刺激神经引起的胰液分泌为 100%, 柱底数字表示实验次数。*表示与酸化肠前比较, $p < 0.01$)

(2) 相继结合的效应 电刺激变性迷走神经($n = 9$)引起胰液分泌潜伏期为 $2\text{min } 44\text{s} \pm 54\text{s}$, 蛋白质和碳酸氢盐排出量分别为 $59.7 \pm 5.8 \text{ mg/10min}$ 和 $112.6 \pm 25.0 \mu\text{Eq/10 min}$ 。如果将 0.05 N 盐酸溶液 30 ml 快速(7ml/min)一次注入十二指肠, 经过 $25-30 \text{ min}$ 后胰液分泌量基本恢复到注酸前的水平时再刺激迷走神经, 则潜伏期缩短为 $49.0 \pm 8.6\text{s}$, 而蛋白质和碳酸氢盐排出量却增加, 分别为 $166.8 \pm 5.2 \text{ mg/10 min}$ 和 $288.0 \pm 20.0 \mu\text{Eq/10min}$ 。若以注酸前刺激迷走神经所得的诸数值为 100%, 则注酸后刺激神经的潜伏期缩短为 29.8%, 蛋白质和碳酸氢盐排出

量分别增加到 279.4% 和 255.8%, 三者差异亦极显著 $p < 0.01$, 图 2。

5. 刺激迷走神经与注射促胰液素结合对胰液分泌的影响

(1) 同时结合的效应 单独电刺激变性的颈迷走神经 3 min , 可获得 $8.5 \pm 0.5 \text{ 滴/15 min}$ 胰液 ($n = 6$); 单独静脉注射促胰液 $1, 2$ 或 3 mg , 分别获得 $11, 33$ 或 $37, 56$ 或 62

滴/15 min 胰液。如果电刺激神经和注射促胰液素同时进行,则刺激神经和注 1 mg 促胰液素结合所得的胰液分泌量为 43 滴/15min,大于分别刺激所得效应相加之和(即 $43 > 8.5 + 11$);刺激神经与注 2 或 3mg 促胰液素同时进行,亦获得类似结果(表 4)。

表 4 刺激迷走神经同时注射不同剂量促胰液素对胰液分泌量的效应

	刺 激	分泌量 (滴/15min)	刺 激	分泌量 (滴/15min)	刺 激	分泌量 (滴/15min)
刺激神经	3min	8	3min	8	3min	8
刺激神经	3min	9	3min	9	3min	9
注射促胰液素	1mg	11	2mg	33	3mg	56
注射促胰液素	1mg	11	2mg	37	3mg	62
刺激神经同时注促胰液素	3min 和 1mg	43	3min 和 2mg	88	3min 和 3mg	120

(2) 相继结合的效应 在两条慢性胰痿狗的实验中,先电刺激变性迷走神经,将所得的胰液分泌潜伏期和分泌量作为对照,然后静脉注射促胰液素,待所引起胰液分泌停止后,紧接着再刺激神经,结果胰液分泌量较注促胰液素前增多 2—3 倍,潜伏期也缩短。待其效应消失后,再刺激迷走神经,其胰液分泌又恢复到注激素前水平。此项结果与酸化肠后刺激神经的结果相同。

三、讨 论

从巴比妥类麻醉药对胰液分泌的实验来分析,可以毫无疑问地认为这种麻醉药对酸化十二指肠引起胰液的分泌没有影响。在急性和慢性实验中酸化肠引起胰液分泌的巨大差异很可能是手术创伤所致。慢性清醒实验需要训练狗,这是较困难而且费时很多的工作。然而慢性麻醉实验不仅避免上述麻烦,还可以消除条件反射性胰液分泌和其它干扰因素。因此,在随后的实验中我们多采用慢性麻醉。

已知酸化肠主要通过释放促胰液素和 CCK 等胃肠激素引起胰液分泌,还包括酸刺激肠粘膜感受器反射地引起胰液分泌。在阻断迷走冲动和麻痹十二指肠粘膜神经末梢的实验中酸化肠引起胰液分泌竟减少 2/3,表明神经作用消除后酸化肠的效应也随之降低,从而提示神经兴奋和酸化肠对胰液分泌有相互加强作用。

Mayer 等^[5]报道促胰液素和 CCK 同时作用于胰腺有相互加强作用。我们观察到刺激迷走神经与酸化肠或注射促胰液素同时结合或继时结合所引起胰液分泌量、胰碳酸氢盐和蛋白质排出量均大于刺激神经和酸化肠分别作用所得效应相加之和,这就进一步揭示迷走神经兴奋与酸化十二指肠对胰液分泌有相互加强作用。

Gardner^[6] 和 Huffman^[7] 曾报道促泌物刺激豚鼠胰腺泡细胞分泌酶的机制有两种功能上截然不同的系列变化:一种是以动员和释放细胞钙为特征的变化;另一种是以活化腺苷酸环化酶和增加 cAMP 为特征的变化。一种促泌物只能触发一种系列变化。只有将触发细胞钙释放的促泌物与增加 cAMP 的促泌物与腺泡细胞共同孵育,酶分泌的增加才出现相互加强现象。这种细胞水平的实验结果似可作为我们在整体上观察到相互加强现象的部分解释。

关于迷走神经兴奋和酸化肠对胰液分泌相互加强的作用点在何处的问题,是值得深入考虑的。Singer 等^[8]对狗的在位与移植胰的实验观察到,阿托品可抑制促胰液素刺激的有或无

迷走神经支配胰腺的碳酸氢盐分泌,并能抑制蛋白质的基础排出量。Belglinger 等^[9]报道促胰液素和雨蛙肽对胰碳酸氢盐和胰酶的分泌有明显相互加强作用。而 Chey^[10] 和 You^[11] 则观察到切断迷走神经或注射阿托品对促胰液素释放无影响,血浆促胰液素水平无改变。本工作观察到阻断迷走冲动或注射阿托品均抑制酸化肠引起胰液的分泌。分析这些资料似可得出这样的概念,即迷走冲动和促胰液素相互加强的作用点可能在于靶器官——胰腺。至于迷走冲动和 CCK 相互加强的作用点在何处? 资料不多,难以分析。段瑞冬和梅懋华曾观察到阻断颈迷走神经并不影响 CCK-8 对胆囊收缩的作用^[12]。Jaime 等^[13]报道阻断胆碱能神经不能改变雨蛙肽刺激狗胰碳酸氢盐和蛋白质分泌的效应。据此推测迷走冲动和 CCK-PZ 相互加强的作用点可能不在靶器官。推想迷走冲动可能易化 CCK-P 释放,但尚待证实。

Tiscornia 等^[14]认为在肠内刺激物引起胰液分泌机制中包括有肠-胰反射。Singer 等^[15,16]报道肠内刺激物引起胰淀粉酶分泌的潜伏期比由门静脉注射 CCK-PZ 所引起的还要短,注射阿托品或切断迷走神经则延长肠内刺激物所引起的胰分泌潜伏期,故认为胰对肠内刺激的早期反应可能不是胃肠激素释放所致,而是有迷走-迷走胆碱能反射介于其中。本工作观察到采用利多卡因麻痹十二指肠粘膜的神经末梢后酸化肠引起的胰分泌降低,提示肠-胰反射的存在。这一胆碱性能反射在迷走冲动和酸化肠相互加强的胰液分泌中,也可能起着一定的作用。

根据本工作的结果可以认为,迷走神经兴奋和酸化十二指肠结合对胰液分泌有相互加强效应。此效应的产生可能是迷走冲动加强促胰液素和 CCK-PZ 的作用以及加强肠-胰反射所致。

参 考 文 献

- [1] Solomon, T. E. et al., *Am. J. Physiol.*, 236(1979), E186.
- [2] Thomas, J. E., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 46(1941), 260.
- [3] Mei, M. H. et al., *Acta Physiol. Sinica*, 24(1960), 85.
- [4] Lowery, O. H. et al., *J. Biol. Chem.*, 193(1951), 265.
- [5] Mayer, J. H. et al., *Am. J. Physiol.*, 221(1971), 742.
- [6] Gardner, J. D., *Ann. Rev. Physiol.*, 41(1979), 55.
- [7] Huffman, J. P. et al., *Am. J. Physiol.*, 242(1982), G470.
- [8] Singer, M. V. et al., *ibid.*, 238(1980), G18.
- [9] Belglinger, C. et al., *ibid.*, 246(1984), G173.
- [10] Chey, W. Y. et al., *J. Physiol.*, 293(1979), 435.
- [11] You, C. H. et al., *Am. J. Physiol.*, 243(1982), G608.
- [12] Duan, R. D. et al., *Acta Physiol. Sinica*, 34(1982), 315.
- [13] Jaime, V. E. et al., *Pancreas*, 1(1986), 341.
- [14] Tiscornia, O. M. et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 66(1976), 221.
- [15] Singer, M. V. et al., *Proc. Chinese Acad. Med. Sci. and Peking Union Med. Col.*, 3(1988), 57.
- [16] Singer, M. V., *J. Physiol.*, 339(1983), 75.