



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.03.021
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.03.021
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(3):413-417.

· 文献综述 ·

微透析技术应用于胰腺研究的现状与展望

王丹¹, 刘春生², 周丁华³, 常子倩¹ 综述 李爱民³ 审校

(中国人民解放军第二炮兵总医院 1. 药剂科 2. 骨科 3. 肝胆外科, 北京 100088)

摘要

微透析技术(MD)是一种在不破坏机体内环境的前提下,对生物体细胞间液内源性或外源性物质进行连续取样和分析的微量生化取样技术。MD不仅可用于监测药物在内脏和肿瘤中的局部药代动力学,还可研究具有代谢产物与器官特异性的病理生理过程,并且有可能作为器官和肿瘤局部药物直接传递和评估工具。笔者就MD在胰腺研究相关应用作一概述,讨论其优势和局限性,并进行展望。

关键词

胰腺; 微透析技术; 综述文献
中图分类号: R657.5

Microdialysis applied in pancreas research: current status and future prospects

WANG Dan¹, LIU Chunsheng², ZHOU Dinghua³, CHANG Ziqian¹, LI Aimin³

(1. Department of Pharmacy 2. Department of Orthopaedics 3. Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Artillery General Hospital, Beijing 100088, China)

ABSTRACT

Microdialysis (MD) is a biochemical micro-detection technique that can continuously sample and analyze the endogenous or exogenous substances in the intercellular fluid, with no impact on the internal environment of the organism. MD can be used to determine not only the local drug pharmacokinetics in internal organs or tumors but also the pathophysiological processes that have metabolic products or organ specificity, and even may be used as an approach for direct delivery and assessment of the local drug in organs and tumors. In this paper, the authors address the application of MD in dealing with pancreas-related research, and discuss its advantages and limitations, as well as the future prospects.

Key words

Pancreas; Microdialysis; Review
CLC number: R657.5

1 微透析技术概述

微透析技术(microdialysis, MD)是20世纪

70年代发展起来的一种在不破坏体内环境的前提下,对生物体细胞间液的内源性或外源性物质进行连续取样和分析的微量生化检测技术^[1]。微透析与普通透析原理相同,即可透过膜的物质顺着浓度梯度通过半透膜进行扩散,只是取样装置小巧,可以置入各种组织中。由于微透析技术具有对组织损伤小,可以最大程度获取代表机体生理或病理生理情况下的样本,真实地反映取样点目标化合

收稿日期: 2014-05-17; 修订日期: 2014-08-10。

作者简介: 王丹, 中国人民解放军第二炮兵总医院主管药师, 主要从事微透析技术临床应用方面的研究。

通信作者: 李爱民, Email: liaimin53@sina.com

物的浓度,而且能够多点同时取样,持续实时监测,与高效液相色谱仪(high performance liquid chromatography, HPLC)直接联机等优点,现已广泛应用于众多研究领域,特别是在局部药动学研究中具有其他方法难以取代的优势^[2-3]。虽然在胰腺研究领域的相关报道尚不多,但具有广阔的应用前景。

MD 与其他常规方法相比,如组织活检或正电子断层显像技术,它能动态监测生物体间质组织液中游离药物浓度。

采用 MD 研究内脏功能主要有以下 4 个方面。首先,在不同条件下研究生化物质变化,如能量代谢产物及兴奋性氨基酸等,可监测器官缺血及缺氧情况。其次,研究者阐释各器官特异性的生理或病理生理途径,如除能量代谢过程外,内脏中已鉴定的细胞因子级联反应及其相互作用。第三,不同药物在内脏各靶器官中的药物代谢动力学(pharmacokinetics, PK)和药物效应动力学(pharmacodynamics, PD)研究。最后,MD 已是评估特定器官或肿瘤的局部给药工具。

2 微透析技术与胰腺功能研究

胰腺 MD 研究目前仍较少且局限于动物实验,但研究内容广泛。在一项 PK 研究中,经胃腔在超声内镜引导下利用 19 G 穿刺针行比格犬胰腺穿刺,然后在胰腺组织中植入特制的 MD 探针^[4]。通常不会发生局部出血和积液,该方法可用于检测胰腺中 5-氟尿嘧啶的浓度,并且可检测某些血浆中含量很低或血浆中检测不到的指标。但结果发现 8 只比格犬中 2 只将探针植入胰腺软组织时探针发生断裂,这说明内脏 MD 实验可能存在风险,因此,体内应用前应慎重选择所用探针类型。

已有研究者^[5]在新药研发时将 MD 用于猪胰腺研究中。研究将重组胰蛋白酶抑制剂注入猪胰管中,MD 结果显示其在胰腺内其半衰期约 45 min。并且外分泌的胰蛋白酶原在胰腺中比腹膜下胰腺表面含量高。同一研究组^[6]在猪胰腺炎动物模型中评价了重组胰蛋白酶抑制剂的 3 种不同给药途径,即直接注射入胰管,注入胰腺相邻腹腔或通过静脉注射。结果显示采用直接注射入胰管方式时胰腺内胰蛋白酶抑制剂浓度最高,远高于静脉注射和腹

腔注入给药。重要的是胰管内给药后,患胰腺炎猪胰腺中胰蛋白酶抑制剂半衰期比健康猪胰腺中长 3~6 倍。该发现证明了管内抗蛋白酶疗法适于急性胰腺炎治疗,并且患病机体的病理生理学较正常人变化较大,因此揭示微透析用于患病机体中的 PK 研究意义重大。

MD 已结合其他方法比较仔猪轻度水肿性或严重坏死性胰腺炎的进展情况。在炎症反应早期阶段,白蛋白和蛋白质血管通透性增加仅发生于急性坏死性胰腺炎,而急性水肿性胰腺炎并不出现胰腺血管通透性增加急白蛋白等渗出,这一发现对急性胰腺炎病理生理研究至关重要^[7]。

MD 也对胰腺内分泌功能及血糖进行了相关研究。结果表明,大鼠胰腺直接注入催产素后,其胰岛素和胰高血糖素浓度也显著升高^[8]。有研究^[9]在非糖尿病及糖尿病大鼠肾包膜下方进行胰岛移植,一个月后采用 MD 评估移植胰岛的内环境。结果发现糖尿病动物移植胰岛局部胰岛素浓度显著低于血糖正常的动物。乳酸与丙酮酸高比值表明胰岛移植中葡萄糖厌氧代谢的增加。通过连续监测葡萄糖(CG M)判定胰岛素的自动输注可使糖尿病管理更容易,Freckmann 等^[10]研究胰岛素输注采用半闭环控制算法,并将其与直接输注进行比较。12 名受试者在自动化临床实验胰腺系统测试站(APS-TS)进行约 70 h 实验。接受胰岛素推荐剂量是基于微透析的 CGM 和糖尿病治疗参数。实验前半段,受试者自己管理糖尿病治疗,后半段,胰岛素推荐剂量由 APS-TS 提供。两个阶段的平均血糖分别为 114 mg/dl 和 125 mg/dl,达标(90~150 mg/dl)率大约分别为 46% 和 58%。前一阶段低血糖干预(碳水化合物口服)比后一阶段高 2 倍,因此使用微透析连续监测血糖从而判定胰岛素输注,可提高患者用药安全性。MD 还被用于体外研究离体狗胰腺中胰岛素和生长抑素通路^[11]。

一项新的胰腺组织液中游离左氧氟沙星药物浓度的 MD 研究发现,经静脉注射用药和经口服用药,两种方法均能达到预期的药物浓度水平,这进一步提示 MD 在胰腺血药浓度中研究的可行性和有效性^[12]。此外,MD 还用于研究猪模型的胰腺一过性缺血的病理生理变化,胰腺组织中的缺血损伤性指标要早于全身性指标如炎症因子等出现变化^[13]。