

• 综述 •

肠道衰竭与重症急性胰腺炎

冯志松 黄涛 黄昱

【关键词】 肠道衰竭； 胰腺炎，急性，重症； 全身炎症反应综合征； 治疗

重症急性胰腺炎(SAP)是临床常见的危重症,病情凶险,病死率高,治疗费用昂贵。近年研究发现,SAP 发病早期即有炎症细胞因子的过度释放和全身炎症反应综合征(SIRS),并可进一步导致多器官功能障碍综合征(MODS)^[1-3]。de Beaux 等^[4]认为,SAP 时由于炎症反应、肠道动力紊乱、肠道菌群失调、细胞因子过度生成、生长因子缺乏和肠黏膜上皮细胞过度凋亡等而导致肠黏膜屏障功能损害。肠道细菌及内毒素自肠道移位进入血液循环,并过度激活网状内皮系统,导致细胞因子如肿瘤坏死因子-2 α (TNF-2 α)、白细胞介素-26 (IL-26)、IL-28及其他介质的释放,并过度激活中性粒细胞,引起 SIRS,造成多脏器损伤,最后发展至 MODS。因此,肠道衰竭被称为 SAP 发生 MODS 的“发动机”。控制 SAP 时肠道衰竭的发生对阻止病情发展、改善 SAP 预后至关重要。

1 肠道衰竭与 MODS

肠道不仅是营养物质摄取和利用的场所,还是一道重要的屏障,可有效防止肠腔内细菌和毒素的侵入。肠道有规律的蠕动能不断清除肠道内细菌,保持肠道细菌的寄生部位、数量及各菌种之间比例的相对恒定。这些生理功能使机体得以与肠道细菌维持良好的共生关系^[5]。关于肠道衰竭概念目前还没有被相关医学组织取得共识,更缺乏定量诊断标准。黎介寿院士^[6]提出“肠功能障碍应是肠实质和(或)功能的损害,导致消化、吸收营养和(或)黏膜屏障功能产生障碍”。因此,黏膜屏障功能障碍是肠道衰竭的本质之一。近年来研究发现,当机体遭受诸如 SAP、烧伤、休克等严重打

击的情况下,肠道作为体内最大的“储菌库”和“内毒素库”,将以其在体内独特的生理环境参与 SIRS 和 MODS 的病理生理过程。肠道屏障功能和蠕动功能可因为包括 SAP 在内的各种严重刺激而发生异常,与此同时肠道免疫功能受到抑制,肠内细菌和内毒素发生移位,细菌和内毒素不断进入淋巴和血循环,过度激活网状内皮系统,介导多种炎症介质的过度释放,从而引发和加重 SIRS,而 SIRS 又可加重肠道损伤,如此形成恶性循环,最终导致 MODS^[7]。大量的临床研究和动物实验均证实,肠道是机体炎症应激反应的中心器官,因此,可以认为肠道是 MODS 的枢纽器官,是炎症介质的扩增器,它不仅是 MODS 的靶器官,更是 MODS 的启动者,在 SIRS 和 MODS 的序贯发生发展中起重要作用^[8-10]。

2 SAP 导致肠道衰竭

临床上 SAP 常有高度腹胀、肠鸣音显著减弱或完全消失,表明 SAP 已殃及肠道并引起肠道衰竭。主要表现在肠道屏障功能障碍和肠动力异常。

2.1 SAP 与肠道屏障功能:正常情况下,肠道内存在大量以革兰阴性菌和厌氧菌为主的菌群,肠道黏膜屏障对防止肠道细菌移位十分重要。正常肠道屏障功能的维持依赖诸多因素共同作用,主要包括:肠道的机械屏障、免疫屏障和正常菌群等^[5]。SAP 的重要病理过程就是引起肠道机械屏障破坏以及由此引起肠壁通透性增加。实验发现,急性坏死性胰腺炎(ANP)时肠壁对¹²⁵I 标记的白蛋白通透性明显增加,在 SAP 患者尿液中也发现乳糖/L 鼠李糖比值明显增加,表明 SAP 可引起肠道通透性增加^[11]。近年来相似的动物实验和临床研究亦证实,SAP 可引起肠道通透性显著增加,破坏肠道机械屏障^[12-14]。SAP 引起肠道黏膜机械屏障破坏有多种机制,如大量渗出致有效血容量不足;细胞因子和血管活性物质包括血栓素 A₂ (TXA₂)、一氧化氮(NO)、内皮素(ET)和血小板活化因子(PAF)等共同作用导致肠壁血液

灌注下降,肠壁缺血和再灌注损伤;胰腺坏死胰酶向腹腔渗出,刺激胃肠壁,使胃肠壁水肿均与肠道屏障功能破坏有关^[15-17]。SAP 可引起肠黏膜细胞凋亡,诱导基因 Bax 和 FasL 表达上调使肠黏膜细胞过度凋亡^[13,15,18]。最近 Yasuda 等^[19]发现,诱导 SAP 2 h 后天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-10 (caspase-10)、caspase-9 和 caspase-3 的活性即开始增加,6 h 后回肠黏膜细胞的凋亡和通透性显著增加,caspase 抑制剂能显著改善其细胞凋亡和通透性,认为 caspase 活性对加速肠黏膜上皮细胞凋亡起关键作用。此外,长期禁食和胃肠外营养使肠黏膜缺乏食物刺激,缺少营养,肠黏膜绒毛的长度以及绒毛长度/隐窝深度比值显著低于正常^[20],肠黏膜发生萎缩等均可损害肠道的机械屏障^[21]。SAP 可使肠道局部免疫屏障受损,引起肠道分泌型免疫球蛋白 A (sIgA) 减少,肠黏膜固有层淋巴细胞数量减少,集合淋巴结淋巴细胞凋亡增加^[15]及肥大细胞显著减少^[20]。Qiao 等^[22]研究发现,SAP 大鼠肠黏膜固有层 CD3 和 CD4 T 细胞亚群的百分比均显著降低;CD4⁺/CD8⁺ 比值增加;在 SAP 诱导后 24、48 和 72 h 盲肠分泌物中 sIgA 浓度减少,认为 SAP 的早期阶段就出现了肠道免疫功能抑制,可能是肠道细菌及毒素移位的重要原因。

2.2 SAP 与肠动力异常:SAP 常伴有腹胀、肠鸣显著减弱或完全消失,Chen 等^[23]研究证实,急性胰腺炎(AP)患者肠道的传输功能减弱,ET-1 升高可能是介导肠动力障碍的机制;Wang 等^[24]发现,轻症急性胰腺炎(MAP)和 SAP 患者全结肠及各节段结肠传输时间(CTT,主要是右、左半结肠)均较健康对照组显著延长,认为 AP 尤其是 SAP 患者常存在胃肠动力障碍,其机制可能是血清中胃肠激素[促胃动素(MTL)、胆囊收缩素(CCK)、血管活性肠肽(VIP)]变化的综合效应导致 AP 时全结肠转运过程减慢,最终发生胃肠动力紊乱。结肠动力障

基金项目:四川省医药卫生科研课题(2005-9)

作者单位:637000 四川南充,川北医学院附属医院消化科

作者简介:冯志松(1964-),男(汉族),四川省人,医学硕士,副教授,硕士生导师,从事消化系统疾病临床和基础研究,发表论文近 20 篇。

碍,大量肠道积粪不能排除,将导致肠道细菌过度繁殖,大量细菌和毒素积于肠道,加上肠道免疫功能抑制和黏膜通透性增加,为肠道细菌及毒素移位提供了基础。

3 肠道衰竭对 SAP 的影响

3.1 肠道衰竭与肠道细菌和内毒素移位:SAP 导致肠道衰竭,为肠道细菌及毒素移位至血和淋巴循环,甚至胰腺坏死组织导致感染提供了基础。Ammori 等^[12]研究发现,SAP 早期就有肠道屏障功能障碍和内毒素移位。临床细菌学研究也表明,胰腺坏死组织继发感染的细菌 75% 以上为肠道常驻菌群,包括大肠杆菌、肠球菌、粪球菌等。因此,肠源性感染在 SAP 胰腺坏死组织继发感染中居主导地位^[25]。de Madaria 等^[26]通过检测革兰阴性菌 DNA 发现,AP 患者存在肠道细菌移位。Samei 等^[27]用活体显微镜检查法研究荧光细菌在 SAP 动物模型的细菌移位,结果观察到荧光细菌从小肠腔进入胰腺,从而为 AP 时胰腺感染源于肠道提供了直接证据。更为严重的是,肠道细菌及其内毒素进入人体循环后进一步刺激已活化的单核/巨噬细胞,释放过量的细胞因子和炎症介质,促使 SIRS 甚至 MODS 发生,对胰腺等脏器构成“二次打击(second attack)”^[15]。

3.2 肠道衰竭与腹腔间隔室综合征(ACS):SAP 并发肠道衰竭的直接影响因素有肠麻痹、胀气、大量肠道积粪不能排除,加上 SAP 时腹腔内及腹膜后大量液体渗出,腹腔内容量急剧增加,导致腹腔内高压(IAH),可引起高度腹胀、呼吸频率增快,气道峰压增高,心排血量下降和(或)少尿,形成 ACS,进一步促进 MODS 的发生^[28],并形成恶性循环。我们采用中药柴芍承气汤(重用生大黄和芒硝)对 SAP 患者进行中西医结合治疗,患者一旦出现肠鸣音和大便次数增加、肠功能恢复、腹胀等,IAH 的症状和体征迅速减轻^[29],表明肠道衰竭对于 IAH 形成、甚至发生 ACS 具有十分重要的促进作用。控制 SAP 时肠道衰竭的发生对于阻止疾病的发展、改善 SAP 患者的预后显得至关重要。

4 SAP 并发肠道衰竭的治疗

尽早恢复肠道动力。纠正循环动力紊乱、改善肠道血液供应是治疗的基本点。采用口服生大黄制剂、硫酸镁、乳果糖及腹部热敷等促进肠道动力,减

轻肠壁水肿,加速细菌及毒素排泄,缓解中毒性肠麻痹;避免应用阿托品、肌松弛剂等抑制肠蠕动药物;纠正低血钾、低血镁及液体失衡。我们对 SAP 患者加用中药柴芍承气汤(重用生大黄和芒硝)进行中西医结合治疗,生大黄和芒硝的用量以患者出现正常肠鸣音和每日 3~4 次大便为度。大多数患者一旦出现肠鸣音和大便次数增加,患者腹部症状和体征、呼吸频率、心率等病理生理异常可迅速恢复。初步观察显示:可加快疾病的恢复、缩短住院时间、降低感染率及病死率^[29]。调节肠道菌群,维持和改善宿主肠道正常菌群可减少肠道细菌移位,降低死亡率^[30]。补充有益菌制剂,如双歧杆菌、选择性肠道去污剂(SDD)能明显改善肠道屏障的变化,维护肠通透性,减少细菌移位,降低死亡率^[31]。

肠黏膜的营养供应在血循环中只能获得 30%,其余 70% 需要直接从肠腔内摄取。基于此,全胃肠外营养(TPN)虽然能满足其他组织的代谢更新需要,却不能满足肠黏膜的营养需要^[9]。SAP 如长时间禁食和 TPN,就会导致肠黏膜营养缺乏,黏膜萎缩,引起屏障功能障碍。近年来大量研究表明,尽早实施肠内营养(EN)能保护肠道屏障功能,降低感染发生率,且安全有效^[32-34]。补充外源性生长因子和代谢必需物质也很必要,谷氨酰胺是人体重要的氨基酸。包括 SAP 在内的危重症患者体内谷氨酰胺含量可明显减少至正常人的 20%~80%,而且持续时间可达 20~30 d,其下降程度和时间与病情严重程度成正比。谷氨酰胺重要的生理作用是提供氮源;是蛋白质合成的重要前体;是 DNA 和 RNA 合成的前体;为胃肠道黏膜和免疫细胞提供代谢能量,能促进肠黏膜细胞的增生,有效维持肠黏膜的通透性,有利于维护肠黏膜屏障功能^[6]。生长激素通过生长介素胰岛素样生长因子促进全身蛋白合成,纠正负氮平衡;刺激免疫球蛋白的合成和淋巴细胞的增殖,增强抗感染能力。研究证实生长激素具有显著的下调肠黏膜上皮细胞凋亡、抑制炎症因子产生、调节肠道局部免疫功能、降低细菌移位等作用^[35-36]。如发生 IAH,经过积极内科治疗腹胀仍继续加重,甚至出现 ACS,要及时采取措施减压、引流^[37]。Kural 等^[38]认为,发生 ACS 后手术减压能改善患者的预后;Wong 等^[39]提出,发生

ACS 是 SAP 新的手术适应证。手术通过建立网膜囊和腹膜后间隙的灌注引流系统,可缩短 IAH 持续的时间,在术后将被激活的消化酶不断引出,使腹腔内的炎症逐步缓解,肠壁水肿才能有效消退,有利于肠功能恢复。

综上所述,肠道衰竭在 SAP 进展为 SIRS 甚至 MODS 过程中起关键作用,纠正肠道衰竭是治疗 SAP 的重要环节。有关 SAP 引起肠道衰竭的机制,如何恢复和维持肠道屏障功能需进一步研究。

参考文献

- [1] Frossard J L, Rubbia-Brandt L, Wallig M A, et al. Severe acute pancreatitis and reduced acinar cell apoptosis in the exocrine pancreas of mice deficient for the Cx32 gene [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(2):481-493.
- [2] Raraty M G, Connor S, Criddle D N, et al. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies [J]. *Curr Gas troenterol Rep*, 2004, 6(2):99-103.
- [3] Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis [J]. *Am J Surg*, 1998, 175(1):76-83.
- [4] de Beaux A C, Ross J A, Maingay J P, et al. Proinflammatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cell from patients with acute pancreatitis [J]. *Br J Surg*, 1996, 83(8):1071-1075.
- [5] 王冰娟,王兴鹏. 肠黏膜屏障功能障碍与细菌移位[M]//王兴鹏. 现代胃肠病学高级进修教程. 上海:上海科技文献出版社, 2001:47-57.
- [6] 黎介寿. 肠衰竭——概念、营养支持与肠黏膜屏障维护[J]. *中国临床营养杂志*, 2004, 12(3):155-158.
- [7] 董军,张淑文,王宝恩. 肠功能障碍与多器官功能障碍综合征[J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(12):764-767.
- [8] Matejovic M, Rokyta R Jr, Krouzecky A, et al. Gastrointestinal tract dysfunction in critical illness [J]. *Cas Lek Cesk*, 2002, 141(2):46-50.
- [9] 丁连安,黎介寿. 胃肠道生理功能的再认识与肠衰竭[J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13(14):1650-1651.
- [10] Walter L, Biffi M D, Ernest E, et al. Role of gut in multiple organ failure [M]//William C S. *Textbook of critical care*. Berlin: Harcourt Acia, 2001: 1627-1638.
- [11] Juvonen P O, Alhava E M, Takala J A.

Gut permeability in patients with acute pancreatitis[J]. Scand J Gastroenterol, 2000,35(12):1314-1318.

[12] Ammori B J, Fitzgerald P, Hawkey P, et al. The early increase in intestinal permeability and systemic endotoxin exposure in patients with severe acute pancreatitis is not associated with systemic bacterial translocation; molecular investigation of microbial DNA in the blood[J]. Pancreas, 2003, 26(1):18-22.

[13] Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, et al. Breakdown of intestinal mucosa via accelerated apoptosis increases intestinal permeability in experimental severe acute pancreatitis [J]. J Surg Res, 2006, 135(1):18-26.

[14] Ammori B J. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2003, 26(2):122-129.

[15] 王兴鹏. 重视肠道衰竭在重症急性胰腺炎发病中的作用[J]. 中华消化杂志, 2002, 22(1):5-6.

[16] Foitzik T, Eibl G, Hotz B, et al. Persistent multiple organ microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis; experimental findings and clinical implications[J]. Dig Dis Sci, 2002, 47(1):130-138.

[17] Rahman S H, Ammori B J, Holmfield J, et al. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis [J]. J Gastrointest Surg, 2003, 7(1):26-35.

[18] Nakajima T, Ueda T, Takeyama Y, et al. Protective effects of vascular endothelial growth factor on intestinal epithelial apoptosis and bacterial translocation in experimental severe acute pancreatitis [J]. Pancreas, 2007, 34(4):410-416.

[19] Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, et al. Protective effect of caspase inhibitor on intestinal integrity in experimental severe acute pancreatitis [J]. J Surg Res, 2007, 138(2):300-307.

[20] Ammori B J, Cairns A, Dixon M F, et al. Altered intestinal morphology and immunity in patients with acute necrotizing pancreatitis [J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2002, 9(4):490-496.

[21] Hernandez G, Velasco N, Wainstein C, et al. Gut mucosal atrophy after a short enteral fasting period in critically ill patients[J]. J Crit Care, 1999, 14(2): 73-77.

[22] Qiao S F, Lu T J, Sun J B, et al. Alterations of intestinal immune function and regulatory effects of L-arginine in experimental severe acute pancreatitis rats [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(39):6216-6218.

[23] Chen C Y, Lu C L, Chang F Y, et al. Endothelin-1 is a candidate mediating intestinal dysmotility in patients with acute pancreatitis [J]. Dig Dis Sci, 1999, 44(5):922-926.

[24] Wang X, Gong Z, Wu K, et al. Gastrointestinal dysmotility in patients with acute pancreatitis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2003, 18(1):57-62.

[25] Schmid S T, Uhl W, Buchler M W. Acute pancreatitis: bacterial translocation and pancreatic infections [M]//Lankisch P G, Dimagno E P. Pancreatic Disease. Berlin: Springer, 1999;39-54.

[26] de Madaria E, Martinez J, Lozano B, et al. Detection and identification of bacterial DNA in serum from patients with acute pancreatitis [J]. Gut, 2005, 54(9):1293-1297.

[27] Samel S, Lanig S, Lux A, et al. The gut origin of bacterial pancreatic infection during acute experimental pancreatitis in rats [J]. Pancreatol, 2002, 2(5): 449-455.

[28] Leppäniemi A, Johansson K, De Waele J J. Abdominal compartment syndrome and acute pancreatitis [J]. Acta Clin Belg Suppl, 2007, (1)131-135.

[29] 冯志松, 黄涛, 任权, 等. 中药泻下法治疗重症急性胰腺炎的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(1): 11-13.

[30] van Minnen L P, Timmerman H M, Lutgendorff F, et al. Modification of intestinal flora with multispecies probiotics reduces bacterial translocation and improves clinical course in a rat model of acute pancreatitis [J]. Surgery, 2007, 141(4):470-480.

[31] 邓群, 吴承堂, 黎洁, 等. 急性坏死性胰腺炎并发感染防治方法的实验研究 [J]. 中华外科杂志, 2000, 38(8):625-629.

[32] Dervenis C, Smailis D, Hatzitheoklitos E. Bacterial translocation and its prevention in acute pancreatitis [J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2003, 10(6):415-418.

[33] 陈洁 王兴鹏 刘丕, 等. 持续性早期肠内营养对急性坏死型胰腺炎犬肠屏障功能的影响 [J]. 中华医学杂志, 2004, 84(20):1726-1731.

[34] Radenkovic D, Johnson CD. Nutritional support in acute pancreatitis [J]. Nutr Clin Care, 2004, 7(3):98-103.

[35] 黄鹏, 熊炯, 王春友, 等. 生长激素和生长抑素联合应用对重症急性胰腺炎患者肠黏膜屏障保护作用的研究 [J]. 临床外科杂志, 2007, 15(3):178-180.

[36] 全国急性胰腺炎临床治疗协作组. 生长抑素与生长激素联合应用治疗重症急性胰腺炎多中心对照临床初步研究 [J]. 中华消化杂志, 2004, 24(4):230-234.

[37] Gecelter G, Fahoum B, Gardezi S, et al. Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis; an indication for a decompressing laparotomy [J]? Dig Surg, 2002, 19(5):402-404.

[38] Kural T, Brabec M, Kuda J, et al. The importance of measuring intraabdominal pressure in cases of severe acute pancreatitis [J]. Zentralbl Chir, 2005, 130(2):128-131.

[39] Wong K, Summerhays C F. Abdominal compartment syndrome; a new indication for operative intervention in severe acute pancreatitis [J]. Int J Clin Pract. 2005, 59(12):1479-1481.

(收稿日期:2007-12-14
修回日期:2008-03-26)
(本文编辑:李银平)

• 广告目次 •

- ①深圳迈瑞:监护仪……………(封二)
- ②廊坊爱尔:炭肾……………(插页)
- ③锐普生物:TnI 试剂盒……………(插页)
- ④天津生化制药:琥珀氢可……………(插页)
- ⑤日本旭化成株式会社:全自动和持续徐缓式血液净化装置……………(插页)
- ⑥广东天普药业:天普洛安……………(插页)
- ⑦珠海丽珠:丽珠血液灌流器……………(插页)
- ⑧天津红日药业:血必净注射液……………(插页)
- ⑨瑞士雅培:i-STAT 血液分析仪……………(封底)