

• 综述 •

重症急性胰腺炎的免疫调节和免疫营养支持

赵文增 刘荣红 刘进德 孟繁杰 曹斌

【关键词】 胰腺炎, 急性, 重症; 免疫调节; 免疫营养

急性胰腺炎(AP)由于胰外因素诱发,启动胰腺的自身消化、腺泡破坏和胰腺细胞的坏死。如果由轻症急性胰腺炎(MAP)演变为重症急性胰腺炎(SAP)或急性坏死性胰腺炎(ANP),病死率可提高。临床发现,SAP自然病程中病死率存在两个高峰,早期由于免疫过激所致的全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官功能障碍综合征(MODS)是发病1~2周的主要死因;晚期由于免疫功能低下所致的局部和(或)全身感染是病程2~4周的主要死因,合并感染者较无感染者病死率大幅上升。由于SAP的病情进展并不单纯是酶自身消化的结果,传统的抑制胰腺外分泌、清除坏死组织的治疗措施将无法进一步显著改善胰外脏器损害和预防后期感染的发生,减少病死率和并发症,提高疗效;SAP与免疫异常之间相关关系的深入研究和临床实践,使以免疫功能调节为重点的治疗策略成为了SAP治疗的新切入点和研究热点。

1 SAP早期的免疫过激和免疫调节

1.1 免疫过激所致的SIRS和MODS是SAP早期的主要死因。SAP早期,由于胰液梗阻、乙醇、高脂、创伤或自身免疫触发,病损的胰腺组织作为抗原或炎症刺激物激活免疫系统和炎性细胞,释放大量的炎症细胞因子,触发炎症介质“瀑布样”级联反应,临床表现为强烈的非感染性全身炎症反应,这是全身免疫系统对组织损伤的一种过度应激反应^[1],并形成恶性循环,最终导致多器官发动剧烈的自身免疫攻击,引起急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、肾功能衰竭(肾衰)、肝功能衰竭(肝衰)等多个胰外脏器损伤,这是患者死亡的基本原因^[2]。

作者单位:062552 河北省任丘市华北石油总医院普通外科二病区

通讯作者:曹斌,医学博士,副主任医师

作者简介:赵文增(1972-),男(汉族),河北省人,医学硕士,主治医师(E-mail:hyzw-zlrh@sina.com)。

炎症细胞因子是天然免疫和特异性免疫的重要介质,是SAP演变的重要环节,与SAP严重程度密切相关。AP发病初期血中致炎因子即开始增高,并进一步上调炎症反应,与继发性增多的抗炎因子作用抗衡,致使炎症系统和抗炎系统严重失衡^[3,4],机体免疫系统处于过激状态,发生SIRS和MODS。其中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)被认为是重要的始发因子,是联系天然免疫、特异性免疫和炎症反应的重要因子。TNF- α 还能作用于多种免疫细胞^[5],在细胞和亚细胞水平上激发一系列级联反应,诱导白细胞介素-1(IL-1)、IL-6及其自身的产生^[6],作用于毛细血管内皮细胞导致局部缺血和血栓形成、上调黏附分子、一氧化氮(NO)和氧自由基等损害。

1.2 针对免疫过激的免疫调节治疗

1.2.1 免疫抑制的研究发展:体外和动物实验发现,炎症介质抗体和抑制剂可减轻SAP炎症反应。可溶性抗肿瘤坏死因子抗体(STNFR)^[7]、白细胞介素-1的天然拮抗剂(IL-1ra)^[8]、血小板激活因子(PAF)拮抗剂和受体拮抗剂^[9],对动物胰腺炎模型的治疗显示有缓解炎症反应、减轻胰腺病理损伤的效果。陈晓理等^[10]在动物实验中发现,5-氟尿嘧啶(5-Fu)、环磷酰胺、甲氨蝶呤等免疫抑制剂对AP的炎症细胞因子如TNF- α 、IL-1、IL-6等均有明显抑制作用,可使AP的免疫异常状态恢复正常。

在临床治疗SAP实践中发挥重要作用的药品包括皮质激素、生长抑素、乌司他丁等,除了抑制胰腺外分泌作用外,近来还发现它们同时具有免疫抑制作用。皮质激素对溶酶体膜有稳定作用,可抑制炎症反应。生长抑素可以抑制胰腺细胞内TNF- α 的基因表达,阻止炎症细胞因子的产生及其他免疫异常。乌司他丁不仅可以降低大鼠和临床AP患者血清淀粉酶含量和抑制酶活性,还可以明显降低TNF- α 、NO和氧自由基水平,有效率达90%^[11]。

1.2.2 免疫调节的治疗策略:在使用免疫抑制剂治疗AP中,以下问题值得注意:①Cosen-Binker等^[12]发现,皮质激素对Wistar大鼠AP确实有明显疗效,但其效果与剂量和用药时机密切相关,这表明SAP不同时期应用免疫抑制效果存在差异,根据机体免疫状态选择适时、适度免疫抑制治疗是非常重要的。这也表明,随着SAP病程进展,机体自身的免疫状态是在不断变化的。②近来研究发现,在临床疗效良好的生长抑素不仅可以降低炎症因子释放,同时还表现出了对抗炎因子的抑制作用,这种双向调节可能对于胰腺炎的治疗更为重要^[13]。③SAP后期,机体会出现免疫功能低下,感染发生率增高,怎样重新认识免疫抑制的作用,如何提高实际临床疗效,需要更进一步深入的研究。

所以针对早期免疫过激的SIRS和MODS治疗,近来提出了以免疫调节为中心的治疗策略。通过对坏死组织的清除、血液滤过(CHF)、腹腔渗液的清除和灌洗等方法清除过多的免疫抗原,减轻免疫应答;通过进行器官支持治疗,包括机械通气的呼吸支持,循环支持和肝肾功能的支持,提高脏器对免疫攻击的耐受性,渡过高应激状态;通过免疫调节药物包括免疫抑制剂、细胞膜稳定剂等,调节免疫系统功能,减轻炎症反应,恢复炎症系统和抗炎系统的平衡;监测免疫状态,及时调整,预防和减轻免疫耗竭和继发的免疫功能低下。中医中药也被应用于治疗SAP,并取得了一些可喜成果,王婧等^[14]对大黄类药物治疗SAP进行了综述。

2 SAP后期的免疫功能低下和感染

2.1 免疫功能低下所致的感染是SAP后期的主要死因:胰腺感染和全身脓毒症是SAP第二个死亡高峰的主要原因,也是最常见和最严重的并发症,CT和手术探查患者的感染率可达30%~50%^[15,16]。这种感染虽然在1周内就可以发生,但一般在3周才达到高峰^[17],

此时过激的免疫炎症反应基本上得到缓解,而免疫功能却处于低下状态。

SAP 感染的特点表现为条件致病菌的混合性感染。①胰腺继发性感染主要为混合性感染,主要来源为肠道内寄生的革兰阴性杆菌、厌氧菌和真菌等条件致病菌。肠道是体内一个大的免疫器官,也是人体最大的细菌库。由于黏膜免疫系统功能下降,肠道免疫屏障受损,肠道菌群移位引起菌血症和脓毒症是胰腺感染的重要机制。②由于细胞免疫功能低下,移位的细菌得不到有效清除。细菌感染可以形成局部或全身的脓肿,使难治性感染扩散而致死亡。同时感染因素作为 SIRS 和 MODS 的重要因素,对已受损的胰腺和胰外器官引发二次打击,可导致更加广泛和严重的损伤。

免疫功能降低的可能机制:①由于强烈的免疫反应和炎症消耗,肠道黏膜和免疫细胞的营养、能量底物严重耗竭,细胞免疫功能明显减退。谷氨酰胺(Gln)作为条件必需氨基酸,是免疫细胞,包括肠道黏膜淋巴细胞等快速增殖细胞的主要能量代谢底物,淋巴细胞和吞噬细胞有依赖性谷氨酰胺酶活性,可以大量利用 Gln 合成细胞核酸,因此,Gln 是抗原刺激下淋巴细胞增殖的必需物质。SAP 后期由于过度炎症消耗和禁食,致使摄入补充不足,Gln 储备和血液浓度明显下降,导致胃肠道黏膜萎缩,免疫功能下降,能量代谢紊乱和细菌移位感染^[18]。②患者启动自身抗炎机制,称为代偿性抗炎反应综合征(CARS),免疫抑制作用逐渐占据上风^[3,4];Curley 等^[19-21]研究发现 CD4⁺ 细胞减少,CD4⁺/CD8⁺ 细胞比值下降,T 细胞产生的 IL-2 水平下降;主要由辅助性 T 细胞(Th)产生的 IL-10 水平升高,它可以抑制细胞因子 mRNA 的表达和 TNF、IL-1、IL-6 的产生。

当前还没有证据表明,预防用抗生素可以降低感染率。到目前为止,对 6 个高质量随机对照实验(RCT)的分析发现,实验存在感染标准和预防用抗生素种类的差异^[22-27];有 4 个实验没有发现感染率的变化^[24,27];只有 2 个试验^[22,23]显示可以减少胰腺感染率,但感染率和手术率、病死率相关性无统计学意义。Nathens 等^[28]通过 Meta 分析认为:预防用抗生素可以为机体带来病死率、感染率和手术率降低的益处,但病死率下降

与感染无关。也就是说预防感染的发生需要通过其他手段,包括提高机体免疫功能的综合治疗。值得一提的是,林洪远等^[29]曾提出:脓毒症的免疫抑制主要是特异性免疫功能(B 细胞和 T 细胞,特别是 CD4 细胞及树突状细胞)的抑制;非特异性免疫系统过度增加的促炎细胞因子无论从哪个角度来说都是有害的,而且促炎细胞因子在绝大多数脓毒症时处于高水平,因此对脓毒症普遍地给予抗炎治疗应该被认为是恰当和必要的。脓毒症的免疫状态是:病理损害打击下的机体反应将通过两条不同途径,同时造成特异性免疫系统抑制和非特异性炎症反应亢进。因此合乎逻辑和合理的免疫调节治疗策略是:免疫刺激和抗炎治疗同时并举—前者针对特异性免疫抑制;后者针对非特异性炎症反应亢进。以上观点对于 SAP 的免疫调节治疗可能有一定借鉴意义。

2.2 针对免疫功能低下的免疫营养支持:对于免疫增强剂的使用,有人提出鉴于 SAP 发生后机体单核/巨噬细胞系统功能受抑制,使用免疫增强剂(左旋咪唑、葡聚糖等)可能有助于预防坏死组织的继发感染^[30,31]。但多数学者对上述结论持有异议,担心会进一步触发强烈的炎性损伤,所以免疫增强剂的使用应当慎重。

鉴于细胞免疫和黏膜免疫低下多由免疫营养物质消耗所致,免疫营养支持成为增强机体抵抗力、调节 SAP 后期免疫功能紊乱的有效方法。张美荣等^[32]应用肠内与肠外结合的营养支持方式可明显改善 SAP 患者的营养状况,增强免疫功能,维持肠黏膜屏障,对 SAP 患者治疗有积极的作用。补充外源性的足量 Gln,亦可以有效改善患者营养,提高细胞免疫功能和肠黏膜屏障功能,减少病死率和提高治愈率。de Beaux 等^[33]报道,富含 Gln 的免疫增强营养可以有效降低细胞 IL-8 的生成数量,Ockenga 等^[34]报道,可减少血清 C-反应蛋白(CRP),增加白蛋白水平。多个临床试验研究表明,Gln 可以改善肠道黏膜免疫屏障,阻止细菌移位,提高细胞免疫水平,降低感染率^[35,36]。中华医学会重症医学分会 2006 年 5 月制定的危重患者营养支持指导意见(草案)^[37]推荐:SAP 患者初期复苏后条件允许时可开始营养支持,并优先考虑经空肠营养(A 级),

SAP 患者应增加 Gln 补充(B 级)。及早应用富含 Gln 的肠内免疫增强营养或肠外静脉注射 Gln 双肽,增强机体免疫机能是有效防治 SAP 感染的有效治疗手段。

对于其他免疫营养制剂,如精氨酸、 $\omega-3$ 脂肪酸、膳食纤维等,虽然从体外和动物实验中得到一些有益的结果,但尚无临床 RCT 的研究支持,同时应当注意到对机体内环境酸碱平衡作用的影响和刺激胰腺分泌的作用,需要对其作用机制和临床实践疗效进一步深入研究。对于添加益生菌和益生菌调节机体免疫状态的生态免疫营养,也有用于 SAP 治疗的研究。Olah 等^[38]报道,添加乳酸菌治疗的 SAP 患者虽然病死率没有明显变化,但感染率明显下降。这些结果表明,生态免疫营养制剂在 SAP 治疗中有进一步深入研究的价值。

3 SAP 免疫调节治疗尚需要进一步深入研究的问题

免疫治疗对 SAP 有广阔的应用前景,但由于对免疫作用机制还没有全面、清楚的认识,其成熟应用依然受到限制。免疫细胞因子网络和免疫状态的复杂多变,细胞因子对免疫功能影响的多重性以及 SAP 不同类型和不同阶段的多重效应,细胞因子自身诱导、受体调节和生物学效应的相互作用机制等问题都需要进行深入阐明,这有赖于免疫学相关理论研究的发展。SAP 不同时期不同免疫调节方法应用的时机选择也是迫切需要解决的问题,依据感染出现时间和病死率高峰时间的统计分析数据,还不能成为制定针对患者个性化治疗方案的依据,免疫监测是制定有效免疫疗法的基础。但当前对于淋巴细胞计数、淋巴细胞分类和比值测定、细胞因子的监测与结果分析等研究都有待进一步深入,并希望找到新的针对 SAP 的具有高度特异性和敏感性的免疫学检验指标。

随着免疫学研究进展和 AP 发病机制的明确,采用以免疫功能调节为重点的治疗策略将成为 SAP 治疗中的重要方案。

参考文献:

- 1 Botwinski C A. Systemic inflammatory response syndrome[J]. Neonatal Netw, 2001,20(5):21-28.
- 2 Dugernier T, Reynaert M, Laterre P F. Early multi-system organ failure associated with acute pancreatitis; a plea for

- a conservative therapeutic strategy [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2003, 66(2): 177-183.
- 3 Bhatnagar A, Wig J D, Majumdar S. Immunological findings in acute and chronic pancreatitis [J]. *ANZ J Surg*, 2003, 73(1-2): 59-64.
 - 4 Makhija R, Kingsnorth A N. Cytokine storm in acute pancreatitis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2002, 9(4): 401-410.
 - 5 Laster S M, Wood J G, Gooding L R. Tumor necrosis factor can induce both apoptic and necrotic forms of cell lysis [J]. *J Immunol*, 1988, 141(8): 2629-2634.
 - 6 Tracey K J, Vlassara H, Cerami A, et al. Cachectin/tumour necrosis factor [J]. *Lancet*, 1989, 1(8647): 1122-1126.
 - 7 Lantz M, Guilberg U, Nilsson E, et al. Characterization in vitro of a human tumor necrosis factor - binding protein, a soluble form of a tumor necrosis factor receptor [J]. *J Clin Invest*, 1990, 86(5): 1396-1402.
 - 8 Norman J, Franz M, Messina J, et al. Interleukin - 1 receptor antagonist decreases severity of experimental acute pancreatitis [J]. *Surgery*, 1995, 117(6): 648-655.
 - 9 Kingsnorth A N, Galloway S W, Formela L J. Randomized doublet - blind phase I trial of lexipafant, a platelet - activating factor antagonist, in human acute pancreatitis [J]. *Br J Surg*, 1995, 82(10): 1414-1420.
 - 10 陈晓理, 黄兴兰, 吴浩, 等. 常用免疫抑制剂对急性胰腺炎免疫异常的调节作用 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2002, 9(6): 384-387.
 - 11 秦仁义, 王春友, 邹声泉. 乌司他丁治疗急性胰腺炎的实验及临床研究 [J]. *中国普通外科杂志*, 2001, 10(4): 292-295.
 - 12 Cosen-Binker L I, Binker M G, Negri G, et al. Experimental model of acute pancreatitis in Wistar rat: glucocorticoid treatment profile [J]. *Dig Dis Sci*, 2003, 48(8): 1453-1464.
 - 13 吴浩, 陈晓理, 黄兴兰, 等. 生长抑素对大鼠急性胰腺炎免疫调节的作用 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2003, 12(2): 103-105.
 - 14 王婧, 阴斌宏, 张淑文, 等. 大黄类药物治疗重症急性胰腺炎的进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2005, 12(5): 318-320.
 - 15 Buchler M W, Gloor B, Muller C A, et al. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to status of infection [J]. *Ann Surg*, 2000, 232(5): 619-626.
 - 16 Banks P A, Gerzof S G, Langevin R E, et al. CT - guided aspiration of suspected pancreatic infection: bacteriology and clinical outcome [J]. *Int J Pancreatol*, 1995, 18(3): 265-270.
 - 17 Beger H G, Bittner R, Block S, et al. Bacterial contamination of pancreatic necrosis, a prospective clinical study [J]. *Gastroenterology*, 1986, 91(2): 433-438.
 - 18 Ding L A, Li J S. Effects of glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation in TPN - rats with endotoxemia [J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(6): 1327-1332.
 - 19 Curley P, Nestor M, Collins K, et al. Decreased interleukin - 2 production in murine acute pancreatitis: potential for immunomodulation [J]. *Gastroenterology*, 1996, 110(2): 583-588.
 - 20 Curley P J, McMahon M J, Lancaster F, et al. Reduction in circulating levels of CD4 - positive lymphocytes in acute pancreatitis: relationship to endotoxin, interleukin 6 and disease severity [J]. *Br J Surg*, 1993, 80(10): 1312-1315.
 - 21 de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, et al. Interleukin 10 (IL - 10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL - 10 produced by monocytes [J]. *J Exp Med*, 1991, 174(5): 1209-1220.
 - 22 Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, et al. A randomized multicenter trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem [J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1993, 176(5): 480-483.
 - 23 Delcensier R, Yzet T, Ducroix J P. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis [J]. *Pancreas*, 1996, 13(2): 198-201.
 - 24 Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis [J]. *Lancet*, 1995, 346(8976): 663-667.
 - 25 Isenmann R, Runzi M, Kron M, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo controlled, double blind trial [J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(4): 997-1004.
 - 26 Schwarz M, Isenmann R, Meyer H, et al. Antibiotic use in necrotizing pancreatitis, results of a controlled study [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 1997, 122(12): 356-361.
 - 27 Nordback I, Sand J, Saaristo R, et al. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis: a single - center randomized study [J]. *J Gastrointest Surg*, 2001, 5(2): 113-118.
 - 28 Nathens A B, Curtis J R, Beale R J, et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(12): 2524-2536.
 - 29 林洪远, 盛志勇. 脓毒症免疫调节治疗的新思路 [J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(2): 67-69.
 - 30 Larvin M, Alexander D J, Switala S F, et al. Impaired mononuclear phagocyte function in patients with severe acute pancreatitis: evidence from studies of plasma clearance of trypsin and monocyte phagocytosis [J]. *Dig Dis Sci*, 1993, 38(1): 18-27.
 - 31 Widdison A L, Karanjia N D, Alvarez C, et al. Influence of levamisole on pancreatic infection in acute pancreatitis [J]. *Am J Surg*, 1992, 163(1): 100-103.
 - 32 张美荣, 谭桂军. 肠内和肠外营养对重症急性胰腺炎的治疗作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13(4): 244-246.
 - 33 de Beaux A C, O'Riordain M G, Ross J A, et al. Glutamine - supplemented total parenteral nutrition reduces blood mononuclear cell interleukin - 8 release in severe acute pancreatitis [J]. *Nutrition*, 1998, 14(3): 261-265.
 - 34 Ockenga J, Borchert K, Rifai K, et al. Effect of glutamine - enriched total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis [J]. *Clin Nutr*, 2002, 21(5): 409-416.
 - 35 Foitzik T, Stufler M, Hotz H G, et al. Glutamine stabilizes intestinal permeability and reduces pancreatic infection in acute experimental pancreatitis [J]. *J Gastrointest Surg*, 1997, 1(1): 40-47.
 - 36 Foitzik T, Kruschewski M, Kroesen A J, et al. Does glutamine reduce bacterial translocation? A study in two animal models with impaired gut barrier [J]. *Int J Colorectal Dis*, 1999, 14(3): 143-149.
 - 37 中华医学会重症医学分会. 危重患者营养支持指导意见(草案) [J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(10): 582-590.
 - 38 Olah A, Belagyi T, Issekutz A, et al. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis [J]. *Br J Surg*, 2002, 89(9): 1103-1107.

(收稿日期: 2006-11-13)

修回日期: 2007-02-18)

(本文编辑: 李银平)