

• 综述 •

急性胰腺炎肺损伤的研究近况

邓为民¹(综述), 崔乃强²(审校)

(1. 天津市大港医院, 天津 300270; 2. 天津市南开医院, 天津 300100)

【关键词】 胰腺炎, 急性; 肺损伤; 作用机制

中图分类号: R259 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2008)04-0254-03

急性胰腺炎(AP)尤其是重症急性胰腺炎(SAP)常在发病早期出现急性肺损伤(ALI)^[1],甚至是急性呼吸窘迫综合征(ARDS),而这又是 AP 早期的主要死亡原因^[2]。其发生机制是由于胰腺腺泡细胞受损后,血管内皮细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等活化,释放大量的化学因子和细胞因子,造成肺毛细血管和肺泡上皮细胞损害^[3-4]。现就胰腺炎肺损伤产生的机制作一综述,力求更好地认识其发病原因,及早诊断及干预治疗,防止进一步出现多器官功能障碍综合征(MODS),降低病死率。

1 胰酶因素

目前已知参与肺损伤过程的胰酶包括磷脂酶 A₂(PLA₂)、弹性蛋白酶和酪蛋白酶,它们在 AP 并发 ALI 的病理生理过程中起重要的作用。

1.1 PLA₂:磷脂酶有 A₁、A₂、C、D 和磷脂酶 L(溶血磷脂酶)等几个亚型。PLA₂ 作用于磷脂的 β-酯键,产物为脂酸(R₂COOH)和 1-脂酰甘油磷酸胆碱(也称溶血卵磷脂,有溶血作用)或 1-脂酰甘油磷酸乙醇胺(也称溶血脑磷脂,有溶血作用),是前列环素(PGI₂)和血小板活化因子(PAF)生成的限速酶,分为两型:胰型(1型)和非胰型(滑液型,2型),1型与肺损伤密切相关,其活化依赖于钙离子,AP 早期 ATP 分解,能量低下导致的钙离子跨膜内流是 PLA₂ 活化的原因。PLA₂ 可以诱导毛细血管内皮细胞内趋化因子及黏附分子产生显著增加,毛细血管内皮细胞损伤,微循环血流阻力增大,血流淤滞,血栓形成,进而组织缺氧等 ALI 表现。活化的磷脂酶分解磷脂表面膜磷脂,产生溶血卵磷脂,后者分解肺表面活性物质,增加肺表面张力或直接破坏肺泡膜,通过体外 PLA₂,血

清诱导大鼠肺泡巨噬细胞(AMs)产生一氧化氮(NO)、诱生型一氧化氮合酶(iNOS)mRNA 表达显著增加,并使 AMs 对人脐静脉内皮具有细胞毒性作用,而这些效应可被 PLA₂ 抑制剂显著抑制。钙通道阻滞剂异搏定可抑制胰腺组织 PLA₂ 的活化,推测对 AP 引起的肺损伤也有一定的治疗作用^[5]。

1.2 弹性蛋白酶:Jaffray 等^[6]发现,向小鼠腹腔注射弹性蛋白酶 0.5 h 后,核转录因子-κB(NF-κB)活化抑制蛋白下降,1 h NF-κB、肿瘤坏死因子(TNF)表达升高,4 h 中性粒细胞聚集,24 h 后内皮细胞屏障功能失调,出现血管渗漏;注射弹性蛋白酶 0.5 h 后 NF-κB 活化抑制蛋白下降,对 TNF-α、白细胞介素-6(IL-6)、IL-1β、IL-8 的抑制出现异常。而存在 P55TNF 受体缺陷或同时注射 NF-κB 抑制剂(PDTC)的小鼠则肺损伤明显受到抑制。刘明伟等^[7]的研究证实,用于 AP 肺损伤大鼠可抑制 NF-κB 的中药三七总皂苷时,可以明显减轻肺损伤的程度,抑制 AP 的进程,减轻各器官的损害,同样说明 NF-κB 在 ALI 中起关键作用。也有报道认为,三七总皂苷的作用是通过扩张血管、改善微循环、减少内流、影响自由基的生成而实现的^[8],提示弹性蛋白酶累及第二信使系统途径诱发细胞因子介导的肺损伤^[9]。

1.3 酪蛋白酶:酪蛋白酶通过激活补体和白细胞系统,破坏内皮细胞屏障和组织结构,引起白细胞聚集,启动局部和全身炎症反应,过度激活的白细胞不仅产生炎症介质,反过来可激活蛋白酶,进而加重炎症反应。研究发现白细胞可使酪蛋白酶激活,AP 肺损伤的严重性与循环中的酪蛋白酶原水平和激活有关^[10]。

2 肝脏因素

肝脏在胰腺炎早期的全身炎症反应中也起到重要作用,动物实验发现,通过

门腔静脉分流可以阻断肺的炎症反应。而且,通过抑制肝脏巨噬细胞可以降低血清中 TNF 的水平和减轻肺的炎症反应。Hoyos 等^[11]通过对胰腺炎动物模型分别行门腔静脉分流和肠系膜静脉腔静脉分流,观察 TNF 及其受体和髓过氧化物酶的变化,结果显示门腔静脉分流动物模型的肺髓过氧化物酶、血浆 TNF 的水平受到明显抑制,肺损伤明显减轻,而肠系膜静脉腔静脉分流动物则没有明显改善,聚合酶链反应(PCR)检测可见前炎症细胞因子反应,能够抑制 TNF-α、IL-1β 和热休克蛋白 72(HSP72)的表达,但是对巨噬细胞炎症蛋白-2(MIP-2)和 iNOS 没有影响,而后两者也被证实 AP 时起到一定作用。观察施行门腔静脉分流术后大鼠诱发 AP 发现,门腔静脉分流术不能改善局部胰腺的病变,但能阻止肺部中性粒细胞浸润,减轻肺损伤,因而认为,肝脏作为一个重要的潜在活性器官,在全身炎症反应,特别是肺损伤过程中起重要作用。肝脏确实在 AP 肺损伤中起一定的作用:AP 时,肝脏能产生多种可溶性递质激活 AMs, AMs 释放 NO、细胞因子等促进中性粒细胞浸润组织;肝脏库普弗细胞产生的细胞因子是 AP 中炎症细胞因子的一个重要来源,也许是造成 AP 肺损伤的主要因素;受损胰腺释放入血的物质流经肝脏后激活了血中的 PLA₂(有研究认为胰腺释放入血的 PLA₂ 本无活性),加重肺损伤。因此,有很多的研究都集中在打断因为应激引起的急性炎症反应过程。已有研究表明,中药丹参注射液可以通过其抗氧化作用调节氧化与抗氧化的平衡,达到治疗胰腺炎肺损伤的目的^[12]。

3 肺脏因素

在全身炎症反应综合征(SIRS)中肺脏是首位受累的靶器官。因为,肺脏是唯一接受全部心脏排出量的器官,受循

作者简介: 邓为民(1968-),男(汉族),天津市人,医学硕士,副主任医师。

环中性粒细胞及介质的损伤最大。虞文魁等^[13]研究表明, AP 患者不同临床分型、病程不同时期和有无 SIRS 及持续时间对肺损伤发生率均有显著影响。

3.1 中性粒细胞与 AP 肺损伤: Werner 等^[14]应用⁹⁹Tc^m 标记的白细胞对 AP 时中性粒细胞的分布进行了研究, 发现 SAP 时肺组织内的中性粒细胞明显增多。Bhatia 等^[15]以无胆碱而乙硫氨酸充足的饮食所诱导的雌性幼鼠胰腺炎为模型, 应用抗中性粒细胞血清清除循环中的中性粒细胞, 结果发现去除中性粒细胞可以预防 ALI 的发生。Watson 等^[16]研究发现, 活化的中性粒细胞在跨内皮细胞移行至组织的过程中其凋亡被延迟, 功能活性也延长。中性粒细胞趋化、黏附、活化和正常凋亡被抑制, 并在肺内大量聚集, 进而产生大量的促炎因子。中性粒细胞的弹性蛋白酶在 AP 肺损伤中发挥重要作用。此外, 中性粒细胞活化后可释放 PLA₂, 磷脂类物质在 PLA₂ 的作用下生成花生四烯酸(AA), AA 经过脂加氧酶和环加氧酶两条途径催化生成一系列代谢产物, 如血栓素 A₂ (TXA₂)、PGI₂ 和丙二醛(MDA)等代谢产物, 引起肺循环中微血栓形成, 肺血管阻力增加, 血管通透性增加, 造成肺间质水肿, 促发 ALI^[17]。

3.2 巨噬细胞: 尽管中性粒细胞一直被认为是 ARDS 的罪魁祸首, 但是近年来的中心地位受到了严重挑战。最直接的证据是, 中性粒细胞严重降低时, 仍可以发生 ARDS。AMs 因素越来越引起人们的重视, 它来自骨髓单核细胞, 是肺的正常细胞成分, 分 4 型, 即 AMs、肺间质巨噬细胞、树突状细胞、肺血管内巨噬细胞(PLM)。肺血管内皮细胞(PVEC)在 ARDS 发生中起到积极作用。程石等^[18]研究发现, 急性坏死性胰腺炎时, AMs 上 mRNA、iNOS mRNA 的表达与肺损伤程度密切相关。

3.3 水通道蛋白-1(AQP-1): 新近有学者证实, 肺组织中存在 AQP1、AQP3、AQP4、AQP5, 在 ALI 时 AQP1 表达下降, 肺水肿加重。高振明等^[19]基于“肺与大肠相表里”理论, 用清胰汤通里攻下治疗 AP 肺损伤, 可见到 AQP1 表达增强, 肺水肿程度减轻。从另一个角度证实 AQP1 在肺损伤中起作用。

4 炎症介质

发生 AP 时, 由于胰腺腺泡组细胞

内的消化酶被激活而产生自身消化, 胰腺实质的损坏可导致高细胞因子血症, 进一步活化中性粒细胞, 并使其释放蛋白水解酶和各种氧化剂而损伤肺及其他重要器官。可见细胞因子在 AP 肺损伤中起一定作用。目前研究较多的细胞因子有 IL-6、IL-8、IL-1 β 、IL-10。

4.1 IL-6: IL-6 是最早被发现并确认与 AP 造成肺损伤有密切关系的细胞因子。①它介导肝脏形成急性期蛋白, 参与急性期反应, 如白细胞增多, 血管通透性增加; ②增加 PLA₂ 的活性^[20]; ③直接损伤肺毛细血管内皮细胞^[21]。

4.2 IL-8: IL-8 与 SAP 的全身并发症有关^[22]。IL-8 引起肺损伤的机制: ①使中性粒细胞多形改变, 促进其脱颗粒、激活产生“呼吸爆发”及释放溶酶体酶和过氧化氢等; ②增强中性粒细胞表面 CD11b/CD18 黏附分子复合物和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达, 引起中性粒细胞黏附堆积; ③抑制中性粒细胞的凋亡^[23]。IL-8 单克隆抗体(WS-4)可以降低循环中 IL-8 的水平, 减少 CD11b 和 CD18 的阳性细胞数和中性粒细胞的浸润, 从而减轻肺损伤。

4.3 IL-1 β : IL-1 β 促使骨髓释放中性粒细胞并聚集在肺部释放溶酶体酶 2 诱导 TNF- α 、IL-6 的生成^[24]。

4.4 IL-10: IL-10 可以通过抑制 IL-8、TNF- α 等减轻肺损伤。

4.5 PAF: PAF 是磷脂促炎因子, 由多种细胞产生, 能促进炎性细胞的聚集和活化, 促使它们产生化学因子和细胞因子, 从而改变微血管的通透性, 并具有收缩血管、致血小板聚集、导致血栓形成的作用, 造成肺损伤。

4.6 TXA₂: TXA₂ 与 AP 肺损伤也有关系。TXA₂ 值的绝对或相对升高, 都可以造成肺血管的异常收缩, 影响肺血流供应导致肺组织损害。

5 其他因素

5.1 腹胀: AP 时, 几乎所有患者都有腹胀, 而严重腹胀造成的膈肌抬高及胸腔渗液, 可导致肺交换量不足。

5.2 氧自由基: AP 时氧自由基升高的原因主要有: ①胆汁酸盐胰蛋白酶及糜蛋白酶激活黄嘌呤氧化酶产生氧自由基; ②其他炎症介质的升高趋化中性粒细胞通过“呼吸爆发”产生; ③PLA₂ 等损伤血管内皮活化血小板释放 O₂⁻; ④组织缺血呼吸链中泄漏 O₂⁻^[25]。

5.3 P 物质与 AP 肺损伤: 有关神经肽在 AP 及肺损伤中作用的研究越来越受到重视。Bhatia 等^[15]研究了 P 物质和神经激肽受体(NK-1R)在 AP 及肺损伤中的作用, 发现在 AP 动物模型的胰腺组织中 P 物质水平升高, 胰腺腺泡 NK-1R 表达增强; 免疫组化显示, 在肺泡隔血管内皮细胞表面部分 I、I 型肺泡上皮细胞表面都有较高水平的 NK-1R 表达; 但在 NK-1R 基因缺失的小鼠 AP 模型中发现肺组织内聚集的中性粒细胞减少, 肺微血管通透性降低。以上初步的研究结果表明, P 物质通过 NK-1R 参与了 AP 及并发的肺损伤, 但具体作用机制尚有待进一步研究。

参考文献

[1] Buter A, Imrie C W, Carter C R, et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis[J]. Br J Surg, 2002, 89(3): 298-302.

[2] Makhija R, Kingsnorth A N. Cytokine storm in acute pancreatitis[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2002, 9(4): 401-410.

[3] Demols A, Deviere J. New frontiers in the pharmacological prevention of post-ERCP pancreatitis: the cytokines[J]. JOP, 2003, 4(1): 49-57.

[4] 赵青川, 樊春青, 樊科峰, 等. FK506 对急性坏死性胰腺炎大鼠肺损伤的保护作用[J]. 心肺血管病杂志, 2004, 23(3): 176-178.

[5] 张红, 李永渝. 磷脂酶 A₂ 在大鼠急性胰腺炎并发肺损伤中的作用及维拉帕米的治疗效应[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(7): 418-421.

[6] Jaffray C, Yang J, Carter G, et al. Pancreatic elastase activates pulmonary nuclear factor kappa B and inhibitory kappa B, mimicking pancreatitis-associated adult respiratory distress syndrome[J]. Surgery, 2000, 128(2): 225-231.

[7] 刘明伟, 安明顺. 三七总皂苷对急性坏死性胰腺炎大鼠肺组织核转录因子- κ B 活性及肺损伤的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(1): 58-60.

[8] 张喜平, 石象. 中药单体治疗重症急性胰腺炎的研究概况[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(3): 184-186.

[9] 张晓华, 李兆申, 许国铭, 等. 急性胰腺炎并发多器官功能障碍的肺损伤发病机制[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2003, 2(1): 70-73.

[10] 徐建波, 吴河水. 急性胰腺炎合并肺损

伤发病机制及治疗展望[J]. 临床外科杂志, 2004, 12(增刊): 71-73.

[11] Hoyos S, Granel S, Heredia N, et al. Influence of portal blood on the development of systemic inflammation associated with experimental acute pancreatitis [J]. Surgery, 2005, 137(2): 186-191.

[12] 蔡婷婷, 黄小民, 何煜舟, 等. 丹参注射液对“二次打击”急性肺损伤大鼠的保护作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(1): 29-31.

[13] 虞文魁, 李维勤, 李宁, 等. 急性胰腺炎并发急性肺损伤的影响因素及临床意义[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(2): 100-102.

[14] Werner J, Dragotakes S C, Fernandez-del castillo C, et al. Technetium-99m-labeled white blood cells: a new method to define the local and systemic role of leukocytes in acute experimental pancreatitis [J]. Ann Surg, 1998, 227(1): 86-94.

[15] Bhatia M, Saluja A K, Hofbauer B, et al. Role of substance P and the neuro-kinin 1 receptor in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(8): 4760-4765.

[16] Watson R W, Rotstein O D, Nathens A B, et al. Neutrophil apoptosis is modulated by endothelial transmigration and adhesion molecule engagement [J]. J Immunol, 1997, 158(2): 945-953.

[17] Folch E, Serrano A, Sabater L, et al. Soluble receptors released during acute pancreatitis interfere with the detection of TNF- α [J]. Crit Care Med, 2001, 29(5): 1023-1026.

[18] 程石, 何三光, 张佳林. 肺泡巨噬细胞活化在急性坏死性胰腺炎大鼠肺损伤中的作用 [J]. 中华外科杂志, 2002, 40(8): 609-612.

[19] 高振明, 陈海龙, 王立明, 等. 清胰汤对大鼠急性胰腺炎肺损伤中水通道蛋白-1(AQP-1)表达的影响 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2007, 13(5): 460-463.

[20] Viedma J A, Pérez-Mateo M, Dominguez J E, et al. Role of IL-6 in acute pancreatitis, comparison with C-reactive protein and phospholipase A [J]. Gut, 1992, 33(9): 1264-1267.

[21] Flaishon R, Szold O, Weinbroum A A, et al. Acute lung injury following pancreas ischaemia-reperfusion: role of xanthine oxidase [J]. Eur J Clin Invest, 2006, 36(11): 831-837.

[22] McKay C J, Gallagher G, Brooks B, et al. Increased monocyte cytokine production in association with systemic complications in acute pancreatitis [J]. Br J Surg, 1996, 83(7): 919-923.

[23] Leuenroth S, Lee C, Grutkoski P, et al. Interleukin-8-induced suppression of polymorphonuclear leukocyte apoptosis is mediated by suppressing CD95 (Fas/Apo-1) Fas-1 interactions [J]. Surgery, 1998, 124(2): 409-417.

[24] 朱云松, 杨大明, 孟宪镛. 细胞因子与急性胰腺炎 [J]. 国外医学内科学分册, 2001, 28(9): 384-387.

[25] 吴咸中. 腹部外科实践 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1990: 1246-1250.

(收稿日期: 2008-05-26)
(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

升清降浊法治疗顽固性呃逆

董怀文, 管迎春

(山东省高密市人民医院感染性疾病科, 山东 高密 261500)

【关键词】 升清降浊法; 呃逆, 顽固性; 中医治疗学

中图分类号: R256.31 文献标识码: B 文章编号: 1008-9691(2008)04-0256-01

呃逆是以胃气上逆动膈、气逆上冲、喉间呃呃连声、声短而频、不能自止为主要表现的综合征, 临床十分常见, 而治疗效果欠佳。自 2000 年以来, 我们采用升清降浊法以自拟中药升降饮治疗 68 例顽固性呃逆患者取得了很好的疗效, 现总结如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料: 病例来源于门诊和住院患者, 其中男 43 例, 女 25 例; 年龄 19~88 岁; 病程 2 d~0.5 个月, 平均 5 d。该组患者大多并发于一些严重的疾病, 如各类重型肝炎、肾病综合征出血热、尿毒

通讯作者: 管迎春, Email: gycns2008@163.com

作者简介: 董怀文(1964-), 男(汉族), 山东省人, 副主任医师。

症、多种胸腹部疾病术后及脑出血等。

1.2 治疗方法: 患者均口服升降饮治疗。方剂组成: 代赭石 15~30 g, 半夏 10 g, 甘草 10 g, 旋覆花 10 g, 桔梗 10 g, 升麻 10 g, 柴胡 6 g, 厚朴 15 g, 砂仁 6 g, 枳壳 30 g, 杏仁 10 g, 生姜 3 片, 白芍 15 g, 并根据病情辨证加减, 每日 1 剂, 每次 100 ml, 每日 3 次, 连用 2 d。

1.3 疗效判定标准: 症状消失为痊愈; 症状减轻, 呃逆次数减少为好转; 症状无明显变化为无效。

1.4 结果: 68 例患者治愈 62 例, 好转 4 例, 无效 2 例。

2 讨论

古代医家对呃逆的发病机制及治疗都有精辟论述,《内经》首先提出病位在胃。如《素问·宣明五气》提出“胃为气逆

为哕”, 并认识到与中上二焦及寒气有关。如《灵枢·口问》说:“谷入于胃, 胃气上注于肺, 今有故寒气与新谷气, 俱还入于胃, 新故相乱, 真邪相攻, 气并相逆复出于胃, 故为哕。”《金匱要略·呕吐哕下利病》则将呃逆分为寒呃、虚热、实热 3 种类型而施治。病因不一, 表现各异, 但其共同的病理机制为因各种病邪伤及人体气机, 导致气机功能失调, 清者不升, 浊者不降。升降饮方剂中我们以旋覆花、代赭石、半夏、厚朴、枳壳、砂仁和胃气、降浊气, 以桔梗、升麻、柴胡、杏仁升清气、开肺气, 配以白芍、生甘草缓急解痉, 全方合用, 共奏升清降浊、和胃缓急之功效。此方疗效突出, 值得借鉴。

(收稿日期: 2008-05-27)

(本文编辑: 李银平)