

# 微循环障碍与急性胰腺炎

崔培林, 修瑞娟

崔培林, 北京天坛医院消化内科 北京市 100050  
修瑞娟, 中国医学科学院微循环研究所 北京市 100005  
项目负责人: 崔培林, 100050, 北京市, 北京天坛医院消化内科.  
电话: 010-67016611-2359  
收稿日期: 2004-09-23 接受日期: 2004-10-11

## 摘要

急性胰腺炎病因及发病机制复杂, 至今尚未清晰. 但微循环障碍参与急性胰腺炎发病及疾病进展已成共识. 本文就微循环障碍在急性胰腺炎发病机制中的表现及作用作一综述, 并提出改善微循环治疗也将是临床上治疗急性胰腺炎的一个重要措施.

崔培林, 修瑞娟. 微循环障碍与急性胰腺炎. 世界华人消化杂志. 2004;12(12): 2853-2855

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2853.asp>

## 0 引言

急性胰腺炎病因复杂, 发病机制至今尚未清晰, 故临床上缺乏有效的治疗措施. 除经典的胰酶自身消化学说外, 微循环障碍(MCD)参与急性胰腺炎发病及病程进展已成共识. 自 Warshaw *et al*<sup>[1]</sup>发现胰腺对缺血损伤非常敏感的临床证据以来, 急性胰腺炎时原发或继发胰腺血流障碍导致的组织器官改变已引起关注, 尤其是急性重症胰腺炎时 MCD 已经不仅仅局限于胰腺组织本身, 而且已累及全身多个脏器, 可诱发多脏器功能不全(MODS)甚至多脏器功能衰竭(MOF)<sup>[2]</sup>.

胰腺自身的解剖结构决定胰腺组织本身对缺血非常敏感. 胰腺小叶内中央动脉(ILA)是唯一一支供应胰腺腺叶的动脉, 他们之间没有吻合支和分支结构, 是一种终末动脉. 这种结构表明一旦小叶内动脉痉挛、微血栓形成、或间质水肿等外压因素存在时, 胰腺腺叶就非常容易受到缺血损伤. 有人<sup>[3]</sup>观察到在急性胰腺炎发病的早期阶段胰腺小叶内动脉就出现括约肌痉挛、平滑肌肌浆中多发空泡, 甚至发现小叶内动脉括约肌的损伤要早于胰腺组织的微循环损伤, 提出胰腺小叶内动脉括约肌的损伤可能是胰腺灌注衰竭和局部微循环障碍的始动因素, 进一步表明胰腺组织对缺血应激的代偿反应非常差.

微循环障碍在急性胰腺炎发病过程中是启动因素还是促进因素至今还在争论. 1862 年, Panum 在胰腺动脉中注入蜡滴成功诱导了急性出血坏死性胰腺炎, 以及后期众多阻断胰腺动脉血流诱导急性胰腺炎的动物模型证明了缺血可能是胰腺炎发病的始动因素<sup>[4]</sup>. 但短

暂的胰腺缺血不会诱发急性坏死性胰腺炎(ANP), 却能够使急性水肿性胰腺炎(AEP)发展成为急性坏死性胰腺炎(ANP)<sup>[5]</sup>, 提示缺血是急性胰腺炎发病的一个促进因素. 其实急性胰腺炎时 MCD 不仅发生在疾病早期, 在胰酶已恢复正常坏死部分已形成清楚分界后 MCD 仍然存在. 并且 MCD 不是局部现象, ANP 时体内重要脏器如胰腺、肝脏、肾、肺、结肠等均有不同程度的微循环障碍现象<sup>[2]</sup>, 可促发 MODS, 是 ANP 有较高死亡率的最重要原因<sup>[6-7]</sup>, 故即使胰腺坏死部分已经形成, 改善微循环的治疗仍十分有价值, 因此没有必要再去争论 MCD 是胰腺炎发病的启动因素还是促进因素, 应该把他看作是机体对胰腺损伤一种全身反应, 与 MODS 密切相关<sup>[2]</sup>.

## 1 急性胰腺炎时胰腺微循环障碍的改变

1.1 血管运动失调 血管自发周期性收缩与扩张导致毛细血管血流量出现相应的同步性变化, 这是保持胰腺微血管血流量稳定的一个重要局部调节机制, 可避免胰腺组织因缺氧而致组织损伤. ANP 时胰腺微血管运动失调, 血管收缩(缺血)血管扩张(再灌注再氧化)参与胰腺炎的发病<sup>[8]</sup>. Kusterer *et al*<sup>[9]</sup>用活体内荧光显微镜观察到用牛磺胆酸钠诱导的急性胰腺炎早期就有明显的动脉收缩现象, CPF 阻断, 胰腺缺血, 接着出现血流重建再灌注, 血管扩张. 胰腺炎时最有意义血管收缩发生在小叶间血管, 尤其是其近段部分, 血管收缩可能与血管毒性物质的直接刺激、儿茶酚胺、氧自由基、胰酶等多种因素有关<sup>[10]</sup>.

缺血再灌注损伤(IRI)在胰腺炎微循环障碍中作用已受关注. 他可以激活大量白细胞黏附到血管内皮细胞, 并进入胰腺间质, 释放大量的氧自由基(respiratory burst)和毒性物质、破坏细胞及线粒体内钙离子稳态(钙反常), 直接或间接的引起胰腺组织损伤和死亡, 伴有胰腺功能毛细血管密度降低, 毛细血管灌注的异同性增加, 再灌注后可出现功能毛细血管灌注衰竭, 内皮的完整性被破坏. 在血管扩张诱导的再氧化过程中, 血浆中一些重要的细胞因子、炎性递质和血管活性物质被释放入血参与急性胰腺炎的病理生理进程<sup>[11-12]</sup>.

1.2 血管通透性改变 急性胰腺炎早期时使用荧光显微镜可以在胰腺间质中观察到从血浆中渗漏的用 FITC 标记的大分子右旋糖苷 70, 扫描电镜下发现渗漏物质通过毛细血管基底膜证据, 表明急性胰腺炎早期毛细血管的通透性就明显增加<sup>[9]</sup>. 微循环障碍不仅降低了 CPF,

而且增加了白细胞-内皮细胞之间底相互作用,增加了毛细血管底通透性,毛细血管通透性增加在临床上重症胰腺炎病人治疗中已引起特殊注意,当大量外源性补液时可引起或加重水肿和渗出,不仅局限于胰腺,还可发生在腹膜后、肺、胸腔和腹腔,甚至还引起严重并发症(ARDS等)<sup>[13]</sup>。炎症递质如PAF、ICAM、ET、OFR等参与毛细血管通透性增加底病理生理过程, Eibl *et al*<sup>[14]</sup>在重症急性胰腺炎(SAP)动物应用以上炎症递质相应抗体或受体抗体,观察他们对SAP时微循环障碍的治疗作用,发现他们都有很好的改善微循环作用,尤其是ET-RA在抗毛细血管渗漏方面作用突出,进一步提示炎症递质在MCD中的重要地位。

**1.3 营养组织灌注改变** 当胰腺受到持续性生理性分泌刺激时,可导致胰腺的血流量增加<sup>[15]</sup>,反之抑制胰腺的分泌反应,胰腺的血流量就降低<sup>[16]</sup>,而在急性胰腺炎时营养组织灌注明显受到损伤,主要由微血管运动的失调、CPF的降低、功能毛细血管密度的降低等因素引起<sup>[17]</sup>。CPF改变,有过相互矛盾的报道,大部分认为在AEP和ANP有明显不同,AEP时CPF显著升高而ANP持续降低,在由AEP发展为ANP时伴有整个脏器和营养毛细血管血流量明显下降并有广泛的毛细血管淤滞现象<sup>[18-19]</sup>。ANP时胰腺微循环障碍可能与全身和局部因素有关:全身因素如低血压、血液浓缩加重了胰腺的缺血;局部因素如胰腺微血管运动失常、炎症递质的局部作用和损伤微血管结构等在胰腺微循环障碍中尤为重要<sup>[20-21, 9]</sup>。在胰腺炎的不同阶段也有明显变化,在有一个短暂的升高后出现显著持续的下降,并且发现同一时间点在胰腺不同部位也不相同,测量胰腺整体血流不能正确反映胰腺不同局部的血流改变,高灌注和缺血,可以发生在同一时间点胰腺的不同部位,因此强调精确测量CPF的重要性<sup>[22]</sup>。许多研究发现胰腺低灌注严重程度远高于心输出量的降低程度,并发现胰腺灌注的降低不能被Ringer液纠正,甚至在心血管参数已保持基线稳定情况下,提示有一个特殊机制参与胰腺局部微循环损伤过程<sup>[23]</sup>。

**1.4 出血改变** ANP可有间质中出血表现,胰腺微血管中可见血液粘滞性增加、红细胞聚集成缗钱状、红细胞变形能力低下。红细胞变形能力低下可能是促使AEP发展成ANP重要微循环障碍因素。

## 2 参与急性胰腺炎微循环障碍的一些血管活性物质

**2.1 一氧化氮/内皮素(NO/ET)** 血管内皮细胞可释放血管活性物质去调节血管收缩与扩张运动,其中肯定包括NO、ET。有人提出胰腺炎时血浆中NO/ET的失调是引起微血管运动失调的重要因素<sup>[8]</sup>。内源性的NO系统是调节血管扩张的重要物质,而ET则是体内引起血管收缩的强大物质之一,ET引起的血管收缩可完全被NO抑制,且可被NO合成抑制剂L-NMMA加强。因此,很显然NO/ET是调节胰腺局部血流动力学功能和局部灌注

状态的主要决定因素<sup>[24]</sup>。

缺氧、钙反常可诱导内皮细胞通过cNOS使NO产生增加,使NO/ET失调,血管扩张,再灌注又引起大量白细胞激活、大量氧自由基和其他炎症递质产生<sup>[25]</sup>,而这些物质又通过增加cNOS-mRNA的降解而抑制NO引起的血管扩张作用,并刺激ET产生增加,又引起NO/ET比例的失调,使血管收缩<sup>[26]</sup>。病理状态下,炎症递质可通过诱导iNOS途径使NO合成增加,但可被氧自由基清除剂及抗黏附治疗所抑制<sup>[27]</sup>。Werner *et al*<sup>[28]</sup>证明小剂量的NO可显著的改善胰腺微循环障碍,保护内皮细胞,维持血管壁的完整性,增加毛细血管血流,间接或直接地保护胰腺细胞。小剂量的NO可调节白细胞和内皮细胞的相互作用,减少白细胞黏附于血管内皮产生的“毒素”而加重胰腺组织损伤。超大剂量NO可损伤胰腺组织细胞:(1)过量的NO使胰腺毛细血管过度扩张、血压下降、局部炎症扩散;(2)过量的NO可直接产生细胞毒作用,具体机制目前尚不清楚。但已证明NO可在细胞色素氧化酶水平上与O<sub>2</sub>竞争,可逆性的抑制了线粒体的呼吸作用<sup>[29]</sup>。

ET有三种,其中ET-1主要由血管内皮细胞表达。极低浓度ET可引起微血管的强烈收缩而全身血压影响不大,血浆中ET的升高曾被认为使诱发急性胰腺炎的重要启动因素<sup>[30]</sup>。胰腺炎ET的升高可促使微循环迅速恶化,且ET-1与胰腺炎时全身血管通透性增加密切相关<sup>[31]</sup>,决定了疾病的严重程度和预后情况。

**2.2 其他血管活性物质**<sup>[22]</sup> 如缓激肽系统、血小板激活因子(PAF)、一些黏附分子等均参与了胰腺炎时微循环障碍的病理生理过程。缓激肽可通过刺激NO、花生烯四酸、tachykinin的合成和释放等多种途径影响微血管功能,但在急性胰腺炎时他对微循环的损伤的作用至今仍有争议。PAF可通过不同机制作用于血管直径、血管通透性、白细胞滚动黏附和渗出,还可以影响NO、花生烯四酸的合成和释放,上调ICAM-1、CD11/CD18的表达,其对静脉的收缩作用要强于动脉。使用PAF受体拮抗剂可改善胰腺CPF,降低胰腺炎引起的微血管内皮细胞损伤的严重程度<sup>[32]</sup>。白细胞-内皮细胞相互作用是急性胰腺炎的一个重要步骤,ICAM-1、PECAM-1、ELAM-1、P-selectin、E-selectin等均表达增加,使用黏附分子的单克隆抗体治疗SAP,胰腺的CPF明显增加,白细胞滚动和毛细血管通透性明显降低<sup>[33]</sup>。

## 3 微循环障碍治疗及临床上新展望

微循环障碍在急性胰腺炎尤其是ANP重要的发病机制之一,改善微循环治疗可以减轻胰腺细胞的损伤和坏死,可以减轻或预防胰腺炎时全身多脏器微循环障碍,阻止MODS的发生和进展。在实验室和临床工作中,已有相当的治疗策略针对胰腺炎的微循环,如中药大黄就能通过减少氧自由基、细胞因子的产生而调节胰腺的局部血流,从而改善胰腺的微循环障碍<sup>[34]</sup>。其他如复

方丹参、氧自由基清除剂、细胞因子拮抗剂、生长抑素等等治疗药物在临床和实验室中均有应用, 有待今后进一步综述。总之, 改善微循环治疗将可能成为临床上治疗急性胰腺炎尤其ANP重要措施之一。但目前尚需解决的问题还有: 胰腺炎时改善微循环的治疗的最佳时窗是什么? 最佳治疗时间是多长? 为此我们需要进一步更深入的动态研究胰腺炎的微循环障碍。

#### 4 参考文献

- Warshaw AL, O'Hara PJ. Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. *Ann Surg* 1978;188:197-201
- Foitzik T, Eibl G, Hotz B, Hotz H, Kahrau S, Kasten C, Schneider P, Buhr HJ. Persistent multiple organ microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: experimental findings and clinical implications. *Dig Dis Sci* 2002;47:130-138
- Zhou ZG, Chen YD, Sun W, Chen Z. Pancreatic microcirculatory impairment in experimental acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol* 2002;8:933-936
- Redha F, Uhlschmid G, Ammann RW, Freiburghaus AU. Injection of microspheres into pancreatic arteries causes acute hemorrhagic pancreatitis in the rat: a new animal model. *Pancreas* 1990;5:188-193
- Furukawa M, Kimura T, Sumii T, Yamaguchi H, Nawata H. Role of local pancreatic blood flow in development of hemorrhagic pancreatitis induced by stress in rats. *Pancreas* 1993;8:499-505
- Gullo A, Berlot G. Ingredients of organ dysfunction or failure. *World J Surg* 1996;20:430-436
- Kirkpatrick CJ, Bittinger F, Klein CL, Hauptmann S, Klosterhalfen B. The role of the microcirculation on multiple organ dysfunction syndrome (MODS): a review and perspective. *Virchows Arch* 1996;427:61-76
- Vollmar B, Menger MD. Microcirculatory dysfunction in acute pancreatitis. A new concept of pathogenesis involving vasomotion-associated arteriolar constriction and dilation. *Pancreatol* 2003;3:181-190
- Kusterer K, Poschmann T, Friedemann A, Enghofer M, Zender S, Usadel KH. Arterial constriction, ischemia-reperfusion, and leukocyte adherence in acute pancreatitis. *Am J Physiol* 1993;265(1 Pt 1):G165-171
- Klar E, Werner J. New pathophysiologic knowledge about acute pancreatitis. *Chirurg* 2000;71:253-264
- Kusske AM, Rongione AJ, Reber HA. Cytokines and acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1996;110:639-642
- Tanaka N, Murata A, Uda K, Toda H, Kato T, Hayashida H, Matsuura N, Mori T. Interleukin-1 receptor antagonist modifies the changes in vital organs induced by acute necrotizing pancreatitis in a rat experimental model. *Crit Care Med* 1995;23:901-908
- Bassi D, Kollas N, Fernandez-del Castillo C, Foitzik T, Warshaw AL, Rattner DW. Impairment of pancreatic microcirculation correlates with the severity of acute experimental pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1994;179:257-263
- Eibl G, Buhr HZ, Foitzik T. Therapy of microcirculation disorders in severe acute pancreatitis: what mediators should we block? *Intensive Care Med* 2002;28:139-146
- Mithofer K, Schmidt J, Gebhard MM, Buhr HJ, Herfarth C, Klar E. Measurement of blood flow in pancreatic exchange capillaries with FITC-labeled erythrocytes. *Microvasc Res* 1995;49:33-48
- Carlsson PO, Jansson L. The long-acting somastatin analogue octreotide decreases pancreatic islet blood flow in rats. *Pancreas* 1994;9:361-364
- Kerner T, Vollmar B, Menger MD, Waldner H, Messmer K. Determinants of pancreatic microcirculation in acute pancreatitis in rats. *J Surg Res* 1996;62:165-171
- Schmidt J, Ebeling D, Ryschich E, Werner J, Gebhard MM, Klar E. Pancreatic capillary blood flow in an improved model of necrotizing pancreatitis in the rat. *J Surg Res* 2002;106:335-341
- Menger MD, Plusczyk T, Vollmar B. Microcirculatory derangements in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8:187-194
- Haas GS, Warshaw AL, Daggett WM, Aretz HT. Acute pancreatitis after cardiopulmonary bypass. *Am J Surg* 1985;149:508-515
- Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon AM, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW. The relationship between pancreatic enzyme release and activation and the acute phase protein response in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 1995;10:347-353
- Zhou ZG, Chen YD. Influencing factors of pancreatic microcirculatory impairment in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2002;8:406-412
- Chen HM, Shyr MH, Ueng SW, Chen MF. Hyperbaric oxygen therapy attenuates pancreatic microcirculatory derangement and lung edema in an acute experimental pancreatitis model in rats. *Pancreas* 1998;17:44-49
- Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992;86(6 Suppl):III12-19
- Xu XP, Pollock JS, Tanner MA, Myers PR. Hypoxia activates nitric oxide synthase and stimulate nitric oxide production in porcine coronary resistance arteriolar endothelial cells. *Cardiovasc Res* 1995;30:841-847
- Yoshizumi M, Perrella MA, Burnett JC Jr, Lee ME. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circ Res* 1993;73:205-209
- Rau B, Bauer A, Wang A, Gansauge F, Weidenbach H, Nevalainen T, Poch B, Beger HG, Nussler AK. Modulation of endogenous nitric oxide synthase in experimental acute pancreatitis: Role of anti-ICAM-1 and oxygen free radical scavengers. *Ann Surg* 2001;233:195-203
- Werner J, Fernandez-del Castillo C, Rivera JA, Kollas N, Lewandrowski KB, Rattner DW, Warshaw AL. On the protective mechanisms of nitric oxide in acute pancreatitis. *Gut* 1998;43:401-407
- Al-Mufti RA, Williamason RC, Mathie RT. Increased nitric oxide activity in a rat model of acute pancreatitis. *Gut* 1998;43:564-570
- Saito Y, Nakao K, Mukoyama M, Imura H. Increased plasma endothelin levels in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;322:205
- Eibl G, Hotz HG, Faulhaber J, Kirchengast M, Buhr HJ, Foitzik T. Effect of endothelin and endothelin receptor blockade on capillary permeability in experimental pancreatitis. *Gut* 2000;46:390-394
- Wang X, Sun Z, Borjesson A, Haraldsen P, Aldman M, Deng X, Leveau P, Andersson R. Treatment with lexipafant ameliorates the severity of pancreatic microvascular endothelial barrier dysfunction in rats with acute hemorrhagic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1999;25:45-52
- Frossard JL, Saluja A, Bhagat L, Lee HS, Bhatia M, Hofbauer B, Steer ML. The role of intercellular adhesion molecule 1 and neutrophils in acute pancreatitis and pancreatic associated lung injury. *Gastroenterology* 1999;116:694-701
- Zhao YQ, Liu XH, Ito T, Qian JM. Protective effects of rhubarb on experimental severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004;10:1005-1009