

- B with lamivudine. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15:78-80
- 2 Natsuizaka M, Hige S, Ono Y, Ogawa K, Nakanishi M, Chuma M, Yoshida S, Asaka M. Long-term follow-up of chronic hepatitis B after the emergence of mutations in the hepatitis B virus polymerase region. *J Viral Hepat* 2005;12:154-159
- 3 Huang ZM, Huang QW, Qin YQ, He YZ, Qin HJ, Zhou YN, Xu X, Huang MJ. YMDD mutations in patients with chronic hepatitis B untreated with antiviral medicines. *World J Gastroenterol* 2005;11:867-870
- 4 Bai YJ, Zhao JR, Lv GT, Zhang WH, Wang Y, Yan XJ. Rapid and high throughput detection of HBV YMDD mutants with fluorescence polarization. *World J Gastroenterol* 2003;9:2344-2347
- 5 Yao GB, Cui ZY, Wang BE, Yao JL, Zeng MD. A 3-year clinical trial of lamivudine in treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004;3:188-193
- 6 Tsubota A, Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, Matsuda M, Sato J, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H. Severe acute exacerbation of liver disease may reduce or delay emergence of YMDD motif mutants in long-term lamivudine therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2004;73:7-12
- 7 Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, Suzuki Y, Akuta N, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Matsuda M, Satoh J, Takagi K, Kumada H. Efficacy of lamivudine therapy and factors associated with emergence of resistance in chronic hepatitis B virus infection in Japan. *Intervirology* 2003;46:182-189
- 8 Wolters LM, Niesters HG, Hansen BE, van der Ende ME, Kroon FP, Richter C, Brinkman K, Meenhof PL, de Man RA. Development of hepatitis B virus resistance for lamivudine in chronic hepatitis B patients co-infected with the human immunodeficiency virus in a Dutch cohort. *J Clin Virol* 2002;24:173-181
- 9 Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, Dienstag JL, Heathcote EJ, Little NR, Griffiths DA, Gardner SD, Castiglia M. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1722
- 10 Smeltz RB, Chen J, Shevach EM. Transforming growth factor-beta1 enhances the interferon-gamma-dependent, interleukin-12-independent pathway of T helper 1 cell differentiation. *Immunology* 2005;114:484-492
- 11 Rodriguez-Galan MC, Bream JH, Farr A, Young HA. Synergistic effect of IL-2, IL-12, and IL-18 on thymocyte apoptosis and Th1/Th2 cytokine expression. *J Immunol* 2005;174:2796-2804
- 12 Sehra S, Patel D, Kusam S, Wang ZY, Chang CH, Dent AL. A role for caspases in controlling IL-4 expression in T cells. *J Immunol* 2005;174:3440-3446
- 13 Liu Z, Liu Q, Hamed H, Anthony RM, Foster A, Finkelman FD, Urban JF Jr, Gause WC. IL-2 and autocrine IL-4 drive the in vivo development of antigen-specific Th2 T cells elicited by nematode parasites. *J Immunol* 2005;174:2242-2249
- 14 Boni C, Penna A, Ogg GS, Bertoletti A, Pilli M, Cavallo C, Cavalli A, Urbani S, Boehme R, Panebianco R, Fiaccadori F, Ferrari C. Lamivudine treatment can overcome cytotoxic T-cell hyporesponsiveness in chronic hepatitis B: new perspectives for immune therapy. *Hepatology* 2001;33:963-971
- 15 俞富军, 何生松, 张淑玲, 李淑利, 陈永平. 拉米夫定对慢性乙型肝炎患者 TNF- $\alpha$  影响的初步探讨. *胃肠病学和肝病杂志* 2005;14:90-91

编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 •

## 重症急性胰腺炎并发急性肾功能衰竭 44 例

张鸿彦, 夏庆

张鸿彦, 夏庆, 四川大学华西医院中西医结合科 四川省成都市 610041  
四川省中医药管理局重点专项基金, No. 2003A31

通讯作者: 夏庆, 610041, 四川省成都市外南国学巷 37 号, 四川大学华西医院中西医结合科. xiaqing@medmail.com

电话: 028-85422557

收稿日期: 2005-03-22 接受日期: 2005-04-13

### 摘要

**目的:** 探讨重症急性胰腺炎(SAP)并发急性肾功能衰竭(ARF)的发病因素和防治措施。

**方法:** 回顾分析我院2003年180例SAP病例中44例并发ARF和同期未发生肾功能衰竭的136例患者的临床资料。

**结果:** ARF多发生在起病10 d内, 90.27%在3 d内发生;肾衰组48 h体液隔绝量大于6 L的发生率、高脂血症发生率

及血小板减少发生率高于非肾衰竭组(分别为40.9% vs 22.8%; 40.9% vs 19.9%; 65.9% vs 39.7%  $P = 0.03 < 0.05$ ), 三酰甘油和乳酸脱氢酶的水平高于非肾衰竭组( $7.1 \pm 6.2$  mmol/L vs  $3.9 \pm 4.6$  mmol/L;  $221.2 \pm 1304.4$  IU/L vs  $611.9 \pm 496.5$  IU/L  $P < 0.05$ ); 肾衰组CT评分、APACHE II评分也高于非肾衰竭组( $14.7 \pm 5.2$  vs  $9.8 \pm 3.8$ ;  $7.5 \pm 2.5$  vs  $6.4 \pm 2.2$   $P = 0.01 < 0.05$ ); 前者并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、休克、脑病、感染者多于后者(分别为81.8% vs 63.2%; 47.7% vs 25%; 36.4 vs 12.5%  $P = 0.02 < 0.05$ ), 死亡率明显高于后者(45.5% vs 8.8%  $P = 0.000 < 0.05$ )。

**结论:** SAP合并ARF是多因素作用的结果, 与血流动力学紊乱、胰酶释放、炎症递质、细胞因子以及SAP伴发的其他脏器的功能损伤有密切关系。早期诊治SAP是预防其并发ARF的关键。

张鸿彦, 夏庆. 重症急性胰腺炎并发急性肾功能衰竭 44 例. 世界华人消化杂志 2005;13(12):1462-1464  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1462.asp>

## 0 引言

急性肾功能衰竭(acute renal failure, ARF)是重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的严重并发症之一, 又称胰性肾病(nephropathia pancreatica, NP), 在SAP的发生率约为14.0-43.0%, 死亡率极高, 目前其发病机制仍未完全阐明. 我们总结2003-01/2003-12我院收治的SAP并发ARF患者的临床资料, 探讨其可能的发病因素和防治措施.

## 1 材料和方法

1.1 材料 我院2003-01/2003-12共收治SAP180例, 其中男103例, 女77例, 年龄22-82岁, 平均年龄 $49.4 \pm 13.5$ 岁. 按是否发生肾功损害分为肾衰组和非肾衰组. 前者共44例, 男28例, 女16例, 年龄24-75岁, 平均年龄 $46.3 \pm 12.4$ 岁. 后者共136例, 男59例, 女77例, 年龄22-82岁, 平均年龄 $50.7 \pm 13.8$ 岁. 肾衰组纳入标准为病程中出现尿量小于480 mL/24 h和/或 $\text{Cr} \geq 177 \mu\text{mol/L}$ ; SAP发病前患有肾小球肾炎、肾功能不全及其他影响肾功能的全身疾病者作为排除标准.

1.2 方法 所有病例均行抑制胰腺分泌, 维持水、电解质及酸碱平衡及内环境稳定, 防治感染, 营养支持, 脏器功能的监护和支持, 对症处理等西医基础治疗. 并根据SAP证型和分期不同, 有侧重地应用中医益气救阴、活血化瘀、清热解毒、通里攻下等治疗原则. 中药给予口服、胃管注入或灌肠治疗. 出现呼吸衰竭转ICU行呼吸机辅助治疗; 胰腺坏死伴感染、胰周脓肿、伴腹腔高压综合征内科治疗无效者转外科手术治疗. 达到透析指征且无禁忌证者, 采用肾脏替代治疗.

**统计学处理** 使用SPSS10.0软件进行 $t$ 检验和 $\chi^2$ 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ .

## 2 结果

2.1 肾衰发生和持续时间 肾衰组肾衰多发生在起病10 d内, 发生于3 d内占41例(93.2%). 肾衰持续时间3 d内23例(52.3%), 7 d内共37例(84.1%); 持续7 d以上7例, 其中死亡5例(71.4%), 自动出院1例, 肾功能纠正1例, 持续时间最长23 d.

2.2 相关参数比较 肾衰组APACHE II、CT评分高于非肾衰组( $P < 0.05$ ); Ranson评分两组间无统计学差异. 肾衰组入院48 h体液隔绝量大于6 L者、血小板(PLT)减少发生率和高脂血症发生率高于非肾衰组( $P < 0.05$ ). 肾衰组三酰甘油(TG)、乳酸脱氢酶(LDH)水平分别为 $7.1 \pm 6.2 \text{ mmol/L}$ 、 $1\ 221.2 \pm 1\ 304.4 \text{ IU/L}$ ; 非肾衰组TG、LDH

水平分别为 $3.9 \pm 4.6 \text{ mmol/L}$ 、 $611.9 \pm 496.5 \text{ IU/L}$ . 二者比较肾衰组明显高于非肾衰组( $P < 0.05$ ).

表1 相关参数比较

相关参数	肾衰组( $n = 44$ )	非肾衰组( $n = 136$ )
APACHE II评分	$14.7 \pm 5.2$	$9.8 \pm 3.8^a$
CT评分	$7.5 \pm 2.5$	$6.4 \pm 2.2^a$
Ranson评分	$5.3 \pm 1.6$	$4.7 \pm 1.8$
体液隔绝量 $>6 \text{ L}$	18(40.9%)	31(22.8%) <sup>a</sup>
PLT减少	18(40.9%)	27(19.9%) <sup>b</sup>
高脂血症	29(65.9%)	54(39.7%) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 非肾衰组.

2.2 并发症及死亡率比较 肾衰组ARDS、休克、脑病、感染的发生率及死亡率高于非肾衰组( $P < 0.05$ , 表2).

表2 肾衰组和非肾衰组并发症及死亡率比较(%)

并发症及死亡	肾衰组( $n = 44$ )	非肾衰组( $n = 136$ )
ARDS	36(81.8)	86(63.2) <sup>a</sup>
休克	21(47.7)	34(25.0) <sup>b</sup>
脑病	16(36.4)	17(12.5) <sup>b</sup>
感染	14(31.8)	19(14.0) <sup>b</sup>
死亡	20(45.5)	12(8.8) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 非肾衰组.

## 3 讨论

SAP引起的胰外器官损伤中ARF发生率仅次于肝功能障碍<sup>[1]</sup>. 发生ARF时其他脏器功能衰竭的发生率明显上升, 死亡率可高达71.0-84.0%. 故研究肾衰的发病因素和机制, 寻求防治措施具有重要的临床意义. SAP引起包括NP在内的多脏器功能衰竭的机制目前尚不明确, NP的发病机制考虑可能与早期体液转移的肾前性因素及炎症递质、细胞因子、胰酶、腹腔渗液的直接和间接的肾毒性作用有关.

3.1 肾前性因素 (1)SAP早期大量炎症递质的释放, 出现全身毛细血管渗漏综合征(systemic capillary leakage syndrome, SCLS), 体液的体内转移, 造成有效血循环不足, 肾血流量减少. (2)炎症递质也可产生肾前性损伤, 如TNF能间接影响肾血流量和肾小球滤过<sup>[2]</sup>; 心肌抑制因子抑制心肌收缩力降低血管阻力, 扩张容量血管, 减少肾脏血流量; 内皮素(ET)对肾血管的强烈收缩等<sup>[2]</sup>. (3)胰蛋白酶对肾素-血管紧张素系统的激活, 收缩肾血管. (4)SAP时并发的腹腔高压综合征可压迫肾血管<sup>[3]</sup>, 多种因素共同作用加重了血流动力学的紊乱. 上述因素发生于疾病的早期, 使肾衰的发生较早. 本研究中肾衰发生于3 d内占90.3%之多. 由于早期有效血容量不足, 临床表现体液隔绝量的增加, 继之出现低血容量休克. 本研

究肾衰组48 h体液隔绝量大于6 L者的发生率及休克发生率明显高于非肾衰组说明了这一点. PLT和LDH是评价机体SIRS程度的指标之一. 本资料显示, 肾衰组PLT减少的发生率及血清LDH水平高于非肾衰组, 提示炎症反应造成的损伤, 可能也是NP发生的肾前性因素之一.

3.2 肾性因素 (1)SAP发生时, 多种细胞因子、炎症递质具有直接间接的肾毒性. 如循环中的肿瘤坏死因子(TNF)对肾脏的直接损伤作用<sup>[2]</sup>;血小板活化因子(PAF)强有力的缩肾血管作用;ET刺激内皮细胞产生一氧化氮(NO), 调节血管张力, 并与其受体形成自身诱发机制, 使ET作用更持久, NO生成过量, 引起肾小管上皮细胞坏死, 血管麻痹并导致循环衰竭<sup>[2]</sup>;磷脂酶A<sub>2</sub>(PLA<sub>2</sub>)具有直接肾毒性和间接生成PAF前体物质的作用. (2)SAP时腹腔内渗出的各种酶类、坏死组织、蛋白分解产物、细菌毒素及渗出液等, 通过腹膜进入血液循环, 对包括肾脏在内的全身脏器具有很大的毒性作用<sup>[4]</sup>. SAP模型小鼠的腹水注入健康小鼠体内, 能导致小鼠肾小管细胞凋亡. 肾衰组CT评分高于非肾衰组, 提示胰腺局部的炎症病变和坏死程度与肾衰的发生有一定的相关性, 支持这一论点. ARDS的发生率及APACHE II评分高于非肾衰组, 结合肾衰组低PLT的发生率及血清LDH水平高于非肾衰组考虑可能与炎症递质、细胞因子和胰酶在损伤肾脏的同时也损伤其他重要器官, ARF又造成内环境的紊乱及大量有毒物质在体内蓄积, 加重机体各器官的损伤有关. 由于各器官受损严重、内环境的紊乱以及过度炎症反应后免疫抑制综合征的产生, 机体免疫力降低, 感染的发生率升高<sup>[6]</sup>. 上述综合作用导致肾衰组病情程度重, 危重并发症的发生率升高, 因而死亡率较非肾衰组显著升高.

3.3 防治措施 SAP并发ARF可引起和加重其他脏器功能衰竭, 预后极差. 早期诊断SAP、控制病情的发展是防治ARF的关键. 中西医结合治疗SAP取得了显著的疗效<sup>[6]</sup>, 本研究中西医结合治疗SAP肾衰组的死亡率为45.5%, 低于同期报道的死亡率. SAP发生后出现尿量显著减少, 肾功能急剧恶化(血肌酐每日升高大于44.2 μmol/L)时应考虑发生ARF可能. 及早防治可能造成ARF的肾前性、肾性因素. 及时扩容, 适当补充胶体液, 维持肾脏灌注;促进胃肠动力的恢复, 减少菌群移位及内毒素的吸收,

减轻SIRS对肾脏的损伤. 炎症递质和细胞因子的转录阻断剂及糖皮质激素的使用尚在研究中, 已有实验性结果发现NO受体拮抗剂能有效降低全身毛细血管通透性, 减少白细胞的聚集, 减少第三间隙的液体积聚, 改善脏器微循环, 改善肾功能, 现已有强有力的ET-1受体拮抗剂在实验研究中应用<sup>[7]</sup>. 出现ARF后可考虑及时血液滤过清除有毒代谢产物及促炎因子, 减轻肾脏及其他脏器的损害. 出现腹腔高压综合征经内科治疗无效时可考虑手术减压<sup>[3]</sup>. 尽量避免使用外源性肾毒性药物. SAP患者并发多脏器功能衰竭时, 一般情况差, 能否耐受肾脏替代治疗应视具体状况决定, 有学者认为连续性肾脏替代治疗能连续恒定地调节水、电解质平衡, 同时补充静脉营养, 还能滤除一些体液递质、细胞因子等, 可在临床推广应用, 但缺少临床大规模前瞻性研究及相关基础研究<sup>[8]</sup>.

总之, SAP并发ARF的死亡率极高, 其发病是多因素作用的结果, 发病机理有待进一步深入研究, 早期预防和合理治疗, 减少SAP并发ARF及其相关联的MODS的发生, 有望进一步提高SAP的疗效.

#### 4 参考文献

- 1 Zhu AJ, Shi JS, Sun XJ. Organ failure associated with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003;9:2570-2573
- 2 Leindler L, Morschl E, Laszlo F, Mandi Y, Takacs T, Jarmai K, Farkas G. Importance of cytokines, nitric oxide, and apoptosis in the pathological process of necrotizing pancreatitis in rats. *Pancreas* 2004;29:157-161
- 3 McNelis J, Marini CP, Simms HH. Abdominal compartment syndrome: clinical manifestations and predictive factors. *Current Opinion in Critical Care* 2003;9:133-136
- 4 Cunneen J, Cartwright M. The puzzle of sepsis: fitting the pieces of the inflammatory response with treatment. *AACN Clinical Issues* 2004;15:18-44
- 5 Sharma S, Kumar A. Septic shock, multiple organ failure, and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:199-209
- 6 刘续宝, 蒋俊明, 黄宗文, 田伯乐, 胡伟明, 夏庆, 陈光远, 李全生, 袁朝新, 罗传新, 严律南, 张肇达. 中西医结合治疗重症急性胰腺炎的临床研究(附1376例报告). *四川大学学报·医学版* 2004;35:204-208
- 7 De Vriese AS, Bourgeois MB. Pharmacologic treatment of acute renal failure in sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:474-480
- 8 Mikami Y, Takeda K, Matsuda K, Huang QF, Fukuyama S, Egawa S, Sunamura M, Matsuno S. Rat experimental model of continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and its effects on severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:248-253

编辑 张海宁