

改善微循环障碍药物在治疗急性胰腺炎中的应用

张喜平, 李志军

张喜平, 杭州市第一人民医院普外科 浙江省杭州市 310006
李志军, 浙江中医学院 浙江省杭州市 310053
浙江省中医药卫生科计划项目, No. 2003C130、2004C142
杭州市重大科技发展计划项目, No. 2003123B19
杭州市医药卫生重点项目, No. 2004Z006.
通讯作者: 张喜平, 310006, 浙江省杭州市第一人民医院普外科.
zxp99688@yahoo.com
电话: 0571-87065701 传真: 0571-86069376
收稿日期: 2005-05-13 接受日期: 2005-06-08

摘要

胰腺微循环障碍既是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的启动因子, 又是引起胰腺出血、坏死等严重病变的促变因子, 是水肿型胰腺炎向出血坏死型胰腺炎转化的重要因素。因此, 改善微循环障碍在AP的发生、发展过程中有重要意义, 本文将主要阐述中西医药物治疗AP微循环障碍的实验与临床研究进展。

张喜平, 李志军. 改善微循环障碍药物在治疗急性胰腺炎中的应用. 世界华人消化杂志 2005;13(15):1867-1871
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1867.asp>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的急腹症, 多属自限性, 约15-30%发展成为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP), SAP并发症多, 有较高的死亡率^[1]。近年来研究表明^[2], AP的发生与发展不一定或不完全取决于胰酶的自家消化, 而与胰腺血流微循环障碍及炎性递质造成的多脏器损害有关, 微循环障碍既是AP发病的始动因素之一, 又是引起胰腺出血、坏死等严重病变的促变因子, 在AP的发病过程中, 胰腺微循环障碍作为一种持续的损伤机制贯穿于AP的整个发展过程^[3], 并促使AP由水肿型向出血、坏死型发展^[4], 改善微循环障碍在AP治疗中具有重要的临床意义, 本文就中西医药物治疗AP微循环障碍的研究进展作一综述。

1 中药

1.1 单味中药 现代中医药在治疗AP微循环障碍方面已取得很大进展。AP时出现血液黏滞度增高和胰腺微循环障碍, 中药可以抑制血小板聚集, 降低毛细血管渗透率, 降低血液黏滞度, 改善胰腺微循环。丹参具有活血化瘀、抗凝、抑制血小板黏附、聚集^[5]和钙拮抗剂作用^[6], 能有效降低细胞聚集指数, 调节血液黏稠度, 改善血液流变性^[7-8], 增加毛细血管张力, 减轻毛细血管损伤, 促进纤溶, 从而改善微循环^[9]。阮利群*et al*^[10]用丹参注射液

治疗72例SAP患者, 结果各项研究指标较对照组有明显的改善($P<0.05$)。汤一新*et al*^[11]用复方丹参注射液治疗21例手术后SAP患者, 发现红细胞压积、全血黏度高切和低切黏度与血浆黏度较对照组在治疗后比治疗前明显降低($P<0.05$), 提示复方丹参注射液可改善SAP的血液流变性, 有利于胰腺组织病变的康复。大黄具有活血化瘀作用, 有研究^[12-13]表明大黄能提高血浆渗透压, 降低血液的浓聚黏稠状态和毛细血管通透性, 降低血PAF、TXA₂、PGI₂和ET的浓度, 抑制氧自由基生成, 对体内超氧离子自由基有较强的清除能力, 从而改善微循环障碍。杨正安*et al*^[14]将42例患者随机分成2组, 治疗组胃管注入大黄粉200 mg/kg, 结果入院48 h肠麻痹恢复者显著高于对照组($P<0.01$), 血浆内毒素含量显著低于对照组($P<0.01$)。现代医学实验和临床研究^[15]证明刺五加具有抗氧化、清除氧自由基, 改善微循环作用, 减轻胰腺病变。汪宝林*et al*^[16]给SAP大鼠腹腔注射刺五加90 mg/kg, 发现治疗组血清NO含量和SOD活性明显高于SAP组($P<0.05$), 血清淀粉酶明显下降($P<0.05$), 各时相点胰腺病理检查结果均较SAP组轻。1.2 中药复方 侯以岸*et al*^[17]应用血液流变学的检测方法, 观察兔急性出血坏死型胰腺炎(AHNP)时通过活血化瘀中药(丹参、红花、木香、元胡、大青、栀子、鱼腥草、三七、厚朴、枳壳及大黄)腹腔灌注治疗后血液流变学变化。结果显示全血还原黏度、血小板聚集性明显降低($P<0.05$), 提示早期应用活血化瘀中药可以纠正血液流变异常改变, 改善胰腺微循环。周总光*et al*^[18]观察了中药复方清下一号(主要成分柴胡、黄芩、胡黄连和大黄等)对AP胰腺局部微循环的影响, 发现同急性水肿型胰腺炎(AEP)自然病程组比较, 治疗组胰腺组织毛细血管密度增加, 微血管管径增粗, 胰腺微循环流速加快, 流量增加, 组织灌注量明显改变($P<0.01$), 提示清下一号具有显著改善AP胰腺微循环的作用。袁玉峰*et al*^[19]观察到中药胰必清能有效降低全血黏度, 血浆黏度, 红细胞聚集指数, 红细胞压积等血液流变指标, 从而改善微循环。1.3 中药单体 三七皂甙(panax notoginseng saponins, PNGS)能扩张血管, 改善微循环^[20]。葛忠*et al*^[21]给SAP大鼠股静脉注入PNGS 20 mg/100 g, 观察到胰腺组织的病理损伤明显减轻, 血清淀粉酶、TXB₂和TNF- α 水平显著降低($P<0.05$)。大黄素能有效抑制血管活性物质如二十碳烯酸类的异常代谢、抗凝、抗血栓等, 从而改善微循环^[12]。吴建新*et al*^[22]通过实验研究证实大黄素治疗

SAP的机制与调整TXB₂等二十碳烯酸类的异常代谢,改善胰循环有关.川芎嗪能抑制血小板活化因子^[23],降低IL-6的表达,减少氧自由基的产生,从而改善微循环障碍^[24].常冬梅 *et al*^[25]将95例SAP患者随机分为两组,治疗组50例用川芎嗪注射液100 mL静滴,总有效率90.0%,与对照组相比有显著性差异($P<0.05$).灯盏花素使血管平滑肌松弛,扩张微动脉,改善微循环^[26].于德顺 *et al*^[27]将60例急性胰腺炎患者随机分为两组,治疗组用灯盏花素注射液,总有效率100%,各项指标均优于对照组($P<0.05$).银杏叶提取物还具有改善血液流变学,调节神经递质释放,以及增加缺血组织对氧及葡萄糖的供应量,降低血液黏稠度等多种生物学特性^[28],从而能改善胰腺及肠道的微循环.Yamaguchi *et al*^[29]用雨蛙肽诱导大鼠产生SAP后给予银杏叶提取物进行治疗,结果发现胰腺水肿、白细胞、淀粉酶、胰腺重量和PAF浓度均有显著改变.山莨菪碱可改善微循环,阻断M和 α 受体,改善花生四烯酸代谢,解除血管平滑肌痉挛,降低血管阻力.马兴刚 *et al*^[30]将60例SAP患者随机分为两组,治疗组每日持续静滴山莨菪碱40~100 mg.结果两组在平均腹痛缓解天数、住院天数及住院费用比较均有显著统计学差异($P<0.05$).

2 西药

2.1 血小板活化因子受体阻滞剂 血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)是迄今发现的最强的血小板聚集剂及最强的血管活性脂类递质.PAF主要由病灶局部或全身内皮细胞、巨噬细胞等分泌,肿瘤坏死因子、血栓素、白三烯、氧自由基和缓激肽等可刺激PAF产生.PAF具有重要的生物学效应,在AP的外分泌和局部的全身炎症反应中被作为关键性炎症递质^[31-32],参与体内“瀑布系统”即补体系统、激肽系统和凝血纤溶系统的激活.PAF通过活化血小板,促进血小板聚集,使血液黏稠度增加,血流速度减慢,血栓形成,引起毛细血管通透性增加,使血浆大量渗出,参与缺血-再灌注损伤,导致胰腺微循环障碍,并可刺激其他血管活性物质、细胞因子及炎症递质的产生,损伤腺泡细胞,促进胰酶的分泌和活化,进一步损伤胰腺^[33-35].PAF受体阻滞剂与PAF共同竞争受体,通过降低血中PAF浓度和PAF活性来抑制血小板聚集和降低毛细血管通透性,减少细胞因子和炎症递质产生,减轻胰腺组织因自我消化而产生的损伤^[36-40].Poitzik *et al*^[41]研究证明,PAF受体拮抗剂能够降低白细胞黏附,稳定毛细血管通透性,减少血浆渗出,增加血流速度.Wang *et al*^[42]发现Lexipafant(一种PAF受体拮抗剂)能减轻胰腺组织水肿,抑制胰腺白细胞浸润和血清白介素(IL)-1水平.

2.2 IL-10 IL-10主要来源于单核细胞^[43],此外T淋巴细胞也能产生少量IL-10,IL-10在AP发病过程有重要的保护作用,预防性注射IL-10能减轻AP损伤程度^[44],

降低SAP的严重性及死亡率^[45].IL-10能增加胰腺毛细血管血流量,改善胰腺微循环损伤^[46-47],抑制内毒素介导的促凝效果,阻断活化的巨噬细胞释放氧自由基(OF_R)及一氧化氮(NO)^[48],通过诱导*bcl-2*基因表达而抑制胰腺腺泡细胞凋亡.Minter *et al*^[49]用酵母多糖诱发大鼠AP模型前,以载有人IL-10基因的腺病毒对大鼠进行微处理,发现IL-10可明显减轻促炎细胞因子反应,减轻胰腺及肝脏损伤程度,降低死亡率.Simovic *et al*^[50]在治疗18例水肿型AP患者和14例SAP患者过程中发现,IL-10/IL-6同IL-10/IL-8比例升高同病情改善成正比.

2.3 内皮素受体阻滞剂 内源性内皮素(ET)是由血管内皮细胞分泌释放的一种血管生物活性肽,体外实验证明ET几乎能够引起所有动脉和静脉收缩^[2],是迄今为止缩血管递质活性最强的一种.ET能使胰腺微血管持续痉挛,通过胰腺腺泡内皮素受体,促进钙离子内流,损伤胰腺组织细胞,并且收缩冠脉血管,影响心肌血供,减少心输出量,加重胰腺缺血,导致胰腺微循环障碍^[51-52].Plusczyk *et al*^[53]将ET-1滴注到大鼠胰腺表面,诱发胰腺微循环损害,包括红细胞速度降低,毛细血管直径缩小,功能毛细血管密度减少,胰腺严重水肿伴腺泡细胞坏死,提示ET-1可致胰腺微循环障碍.而内皮素受体阻滞剂能稳定毛细血管通透性,减少血浆渗出,改善微循环^[54-55].Eibl *et al*^[56-57]实验显示内皮素受体阻滞剂降低AP毛细血管的渗透率,改善微循环,且效果优于细胞间粘连分子抗体和PAF阻滞剂.

2.4 左旋精氨酸 一氧化氮(NO)具有多种生物学功能,能扩张血管,调节局部血流,抑制血小板聚集及白细胞黏附,降低血液黏稠度,改善微循环障碍,保护胰腺组织细胞^[58-62].Sandstrom *et al*^[63]在AP发生2 h后给予AR-C或L-NIL(一氧化氮合成剂)进行治疗,能明显降低血浆淀粉酶,减少腹水的产生,改善胰腺病变,因此对AP具有很好的保护作用.左旋精氨酸^[64-65]是生成NO前体,在体内经一氧化氮合成酶(NOS)作用后生成生物活性产物NO,可使组织血管扩张,使损伤后缺血缺氧情况得到改善.阻止NO生成会加重AP的病理过程^[66].Inagaki *et al*^[67]注意到使用NO合成酶抑制剂预处理,可使胰腺中积聚的中性粒细胞及失活细胞显著增加,提示NO对胰腺有保护作用.也有人认为NO引起难治性血管扩张,不宜使用^[68].Chen *et al*^[69]发现在用caerulein诱发胰腺之前使用NO合成酶抑制剂可显著减轻微循环障碍,且黏附白细胞数同胰腺NO水平明显正相关,提示抑制NO可产生保护胰腺微循环.Um *et al*^[70]也认为阻止NO的产生对减轻胰腺损伤有益.关于NO在AP微循环障碍中的应用仍有待于研究.

2.5 前列腺素I₂(PGI₂)/血栓素A₂(TXA₂)受体阻滞剂 PGI₂/TXA₂是一对血管张力调节递质,其平衡失调导致胰腺血管功能紊乱,微血栓形成致血管闭塞等病理变化^[71].TXA₂是强烈的微血管收缩剂和血小板聚集促进剂,可诱导血小

板变形、黏附, 导致凝血功能障碍, 使胰腺组织缺血的恶性循环更重, 细胞保护机制摧毁^[72-73], 还可促进中性粒细胞活化, 释放氧自由基, 导致血管内皮细胞损伤^[74]. PGI₂是血小板聚集抑制剂及血管松弛剂, 通过抑制血小板变形、黏附作用, 抑制白细胞激活, 保护溶酶体, 防止溶酶体向组织内释放来对抗TXA₂引起的胰腺微循环障碍和胰腺损伤^[75]. Hirano *et al*^[76]用TXA₂受体阻滞剂预处理, 可稳定胰腺毛细血管通透性, 改善AP微循环, 对实验性AP有治疗价值。

2.6 生长抑素 生长抑素是一种分布于脑、胃肠道、内外分泌腺等组织的环状多肽, 具有多种生物学效应, 能减少胰腺分泌的胰酶含量, 抑制胰酶活性, 保护胰腺腺泡细胞, 减轻内毒素血症, 抑制PAF及促炎细胞产生, 从而改善AP微循环障碍^[77], 减轻胰腺的病理损伤和促进胰腺的修复, 阻止疾病的进一步发展, 是目前公认有效治疗AP的药物. Plusczyk *et al*^[78]观察生长抑素能增加功能毛细血管密度及血细胞的血流速度, 保证毛细血管灌注量. 吴建新 *et al*^[79]实验表明外源性生长抑素可以明显阻遏急性坏死性胰腺炎 (ANP) 引起的胰腺组织微循环障碍、胰腺缺血, 从而减轻病理损害, 提高急性坏死性胰腺炎大鼠的生存率。

2.7 蛋白酶抑制剂 蛋白酶抑制剂具有抑制多种胰酶活性和炎症递质释放的药理作用, 减轻胰腺损伤和改善炎症因子引起的微循环障碍. 甲磺酸加贝酯能通过降低血清淀粉酶, 减少白细胞的黏附提高胰腺的血流灌注量, 来改善ET诱导的AP模型的微循环障碍^[80-81]. 乌司他丁 (一种蛋白酶抑制剂) 可以减少炎症递质的产生, 减轻各种胰酶对微循环血管内皮的损害, 从而改善AP时胰及胰外器官微循环障碍. 瞿建国 *et al*^[82]研究证实乌司他丁 (UTI) 组ANP大鼠制模后2 h及6 h后肺, 肾及末端回肠血流量同未经治疗的ANP组比较均有明显增高 ($P<0.05$).

2.8 其他 Klar *et al*^[83]研究证明中低分子右旋糖酐能改善胰腺毛细血管的灌注量, 并阻止胰腺坏死的进展, 其机制可能是降低血液黏稠度, 扩充血容量来改善微循环. Keck *et al*^[84]观察到氧自由基清除剂可以减少白细胞黏附和细胞间粘连分子-1 (ICAM-1) 表达, 改善AP微循环障碍. Foitzik *et al*^[85]证实ICAM-1抗体可显著增加胰腺和结肠毛细血管血流量, 减少白细胞黏附, 稳定毛细血管通透性, 提高毛细血管血流速度, 改善微循环障碍, 减少器官损害. Dobosz *et al*^[86-87]实验证明肝素能改善AP时胰腺微循环障碍。

总之, 胰腺微循环障碍是AP病变过程中的一个关键环节, 通过改善微循环障碍可以减轻胰腺腺泡细胞的损伤和坏死, 以及AP造成的多脏器功能损害, 提高患者的生存率. 其治疗是否有效将直接影响AP的预后转归. 值得注意的是, 临床上使用禁食、胃肠减压、抑制胰液分泌、抗炎和对症支持治疗等常规治疗方法并不能使多

数AP患者病情得到满意控制, 改善微循环障碍必然成为治疗AP的一个重要措施, 但目前仍有许多问题有待于解决: (1) 虽然临床报道一些药物可用于改善微循环障碍, 但目前大多数药物尚处于实验研究阶段, 尚未得到临床充分论证, 是否能够广泛应用临床以及疗效如何尚须进一步研究. (2) 中药在改善AP微循环障碍中的应用已取得重大进展, 能有效降低AP并发症发生率及死亡率, 但中药改善微循环障碍的作用机制尚不清楚, 而且缺乏大规模、多中心、随机双盲对照试验. (3) 上述所列举的药物均是从化学方法治疗AP, 能否用物理方法来改善微循环障碍, 尚未见到研究报道. (4) AP时不仅胰腺本身发生微循环障碍, 同时并发其他脏器微循环障碍, 我们该怎样抓住临床最佳的治疗时机, 使AP造成的脏器损害降到最低. 尽管存在这些问题, 但随着对AP微循环障碍的重视以及研究水平的提高, 改善微循环将作为治疗AP的一个重要手段, 而且这方面的药物也必然会广泛应用于临床。

3 参考文献

- 1 Tiscornia OM, Hamamura S, Lehmann ES, Otero G, Waisman H, Tiscornia-Wasserman P, Bank S. Biliary acute pancreatitis: a review. *World J Gastroenterol* 2000;6:157-168
- 2 王兴鹏, 王国良, 巫协宁, 袁耀宗, 徐家裕. 急性胰腺炎血循环障碍的意义. *新消化病学杂志* 1997;5:55-56
- 3 Liu QF, Li SH. Influence of somatostatin analogue on pancreatic microflow in acute hemorrhagic pancreatitis in rats and its preventive necrotizing and therapeutic effect. *Wei Xunhuanxue Zazhi* 1996;6:3-5
- 4 田伏洲, 黎冬晖. 急性胰腺炎重型化的预防. *中国实用外科杂志* 1999;19:527-527
- 5 李鲁杨, 唐占府, 孔令钧. 复方丹参注射液对冠心病患者血小板活化率的影响. *山东中医杂志* 2001;20:204-205
- 6 秦仁义, 邹声泉, 吴在德, 裘法祖. 丹参对胆源性胰腺炎的防治作用. *中华实验外科杂志* 2000;17:330-330
- 7 赵晓晏, 夏时海, 郭萍, 周渝. 丹参治疗重症急性胰腺炎的血流变学及其相关指标的实验研究. *微循环学杂志* 2001;11:31-34
- 8 赵淑云, 尹旭斌. 复方丹参滴丸对冠心病患者血液流变学的影响. *现代中西医结合杂志* 2001;10:799-800
- 9 范林军, 顾红光, 王放川. 微循环障碍在急性出血坏死性胰腺炎病程中的作用及丹参的治疗效果. *普外基础与临床杂志* 1997;4:7-9
- 10 阮利群, 蔡爱群. 丹参注射液治疗重症胰腺炎72例疗效观察. *浙江预防医学* 2003;15:78
- 11 汤一新, 张晓东, 钱玲. 手术后静滴复方丹参注射液治疗重病胰腺炎的临床观察. *中西医结合实用临床急救* 1997;4:159-160
- 12 吴建新, 徐家裕, 袁耀宗. 大黄素与善得定对重症胰腺炎胰腺缺血的影响及机制. *中国中西医结合杂志* 1997;17:356-359
- 13 Zhao YQ, Liu XH, Ito T, Qian JM. Protective effects of rhubarb on experimental severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004;10:1005-1009
- 14 杨正安, 陆宏伟. 大黄对重症急性胰腺炎的治疗价值研究. *中国急救医学* 2001;21:717
- 15 韩丽雅, 蔡定芳. 刺五加注射液治疗急性脑梗塞的临床与实验研究. *中国中西医结合杂志* 1998;18:472-474
- 16 汪宝林, 潘林祥, 王志琪. 刺五加对小鼠急性胰腺炎的保护作用实验研究. *南京医科大学学报* 2001;21:344-345
- 17 侯以岸, 王宇, 薛建国. 中药腹腔灌注对家兔急性出血坏死性胰腺炎血流变学影响的实验研究. *新消化病学杂志* 1997;5:297-298
- 18 周总光, 程中, 孙伟, 舒华, 陈友岱, 王容, 彭雪梅, 张肇达. 中药复方“清下二号”对急性水肿性胰腺炎局部微循环损伤的作用. *中华实验外科杂志* 2001;18:298-300
- 19 袁国峰, 刘志苏, 艾立中, 钱群, 孙权. 中药胰必清对急性坏死性胰

- 腺炎免疫微循环障碍的治疗作用. 武汉大学学报(医学版) 2003;24:350-352
- 20 朱绍兴, 曹宁生, 王家翠, 石勇刚, 马鸿钧. 三七皂甙对肾缺血再灌注损伤保护作用的研究. 中华泌尿外科杂志 1995;16:273-276
- 21 葛忠, 张东生, 胡义利, 王. 三七皂甙和普宁对大鼠急性重症胰腺炎治疗作用的比较研究. 中国现代医学杂志 2002;12:17-19
- 22 吴建新, 徐家裕, 袁耀宗. 人黄素与善得定对重症胰腺炎二十碳烯酸类代谢的影响. 中华实验外科杂志 1997;14:215-216
- 23 李红红, 周晓, 杨荣源. 川芎嗪对急性胰腺炎患者血小板活化因子的影响. 湖南中医药导报 2002;8:656-657
- 24 李勇, 毛连波, 张学明, 肖刚, 赵群, 范立桥, 赵雪峰, 焦志凯, 张志栋, 丁跃明, 马志学, 刘品. 急性胰腺炎合并肝损伤时 IL-6、氧自由基变化及 IL-2、川芎嗪干预的实验研究. 中国中西医结合外科杂志 2002;8:111-114
- 25 常冬梅, 谷元江, 张信成. 川芎嗪注射液治疗急性胰腺炎 50 例疗效观察. 长春中医学院学报 2003;19:40-41
- 26 徐龙尧. 云南红景天素注射液治疗脑梗塞 67 例. 中国中西医结合杂志 2001;21:227-228
- 27 丁德顺, 彭引平, 李海峰. 灯盏花素治疗急性胰腺炎 30 例. 世界华人消化杂志 2000;8(特刊8):112
- 28 谢培山. 银杏叶标准提取物 EGb761 及银杏叶制剂的质量评价. 中国中药杂志 1999;24:3-5
- 29 Yamaguchi Y, Matsumura F, Liang J, Okabe K, Matsuda T, Ohshiro H, Ishihara K, Akizuki E, Yamada S, Ogawa M. Platelet-activating factor antagonist (TCV-309) attenuates the priming effects of bronchoalveolar macrophages in cerulein-induced pancreatitis rats. *Pancreas* 1999;18:355-363
- 30 马兴刚, 王昌成, 朱九成. 持续静滴山莨菪碱治疗重症急性胰腺炎——60 例病例对照研究. 胰腺病学 2003;3:167-169
- 31 Howard KM, Olson MS. The expression and localization of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase in endotoxemic rats. *J Biol Chem* 2000;275:19891-19896
- 32 Asai Y, Nomura T, Murahashi N, Iwamoto K. Characterization of the physicochemical properties of the micelles of platelet-activating factor (C18:0). *Drug Dev Ind Pharm* 2000;26:671-674
- 33 Kingsnorth AN. Platelet-activating factor. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;219:28-31
- 34 Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol* 2000;190:117-125
- 35 Wang H, Tan X, Chang H, Gonzalez-Crussi F, Remick DG, Hsueh W. Regulation of platelet-activating factor receptor gene expression in vivo by endotoxin, platelet-activating factor and endogenous tumour necrosis factor. *Biochem J* 1997;322:603-608
- 36 Lane JS, Todd KE, Gloor B, Chandler CF, Kau AW, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW. Platelet activating factor antagonism reduces the systemic inflammatory response in a murine model of acute pancreatitis. *J Surg Res* 2001;99:365-370
- 37 Kusahara H, Yamaguchi S, Matsuyuki H, Sugahara K, Komatsu H, Terasawa M. Y-24180, an antagonist of platelet-activating factor, suppresses interleukin 5 production in cultured murine th (2) cells and human peripheral blood mononuclear cells. *Cytokine* 2000;12:1120-1123
- 38 Loucks EB, Qayumi AK, Godin DV, English JC, Lim SP, Al Mahmeed T, Gul S. Therapeutic potential of platelet-activating factor antagonism in the management of myocardial infarction. *Can J Cardiol* 2000;16:497-504
- 39 Sun Z, Wang X, Deng X, Lasson A, Soltesz V, Borjesson A, Andersson R. Beneficial effects of lexipafant, a PAF antagonist on gut barrier dysfunction caused by intestinal ischemia and reperfusion in rats. *Dig Surg* 2000;17:57-65
- 40 Bastos da Silva M, Delaunois A, Gustin P, Godeau JM, Lekeux P. In vitro inhibitory effect of SR 27417, a potent platelet-activating factor (PAF) receptor antagonist, on the PAF-induced bovine platelet aggregation. *Vet Res* 2000;31:267-272
- 41 Foitzik T, Hotz HG, Eibl G, Hotz B, Kirchengast M, Buhr HJ. Therapy for microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: effectiveness of platelet-activating factor receptor blockade vs. endothelin receptor blockade. *J Gastrointest Surg* 1999;3:244-251
- 42 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 with acute hemorrhagic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1999;25:45-52
- 43 Demols A, Van Laethem JL, Quertinmont E, Degraef C, Delhay M, Geerts A, Deviere J. Endogenous interleukin-10 modulates fibrosis and regeneration in experimental chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:1105-1112
- 44 Deviere J, Le Moine O, Van Laethem JL, Eisendrath P, Ghilain A, Severs N, Cohard M. Interleukin 10 reduces the incidence of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2001;120:498-505
- 45 Zou WG, Wang DS, Lang MF, Jin DY, Xu DH, Zheng ZC, Wu ZH, Liu X. Human interleukin 10 gene therapy decreases the severity and mortality of lethal pancreatitis in rats. *J Surg Res* 2002;103:121-126
- 46 Menger MD, Plusczyk T, Vollmar B. Microcirculatory derangements in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8:187-194
- 47 Warzecha Z, Dembinski A, Konturek PC, Ceranowicz P, Konturek SJ, Tomaszewska R, Schuppan D, Stachura J, Nakamura T. Hepatocyte growth factor attenuates pancreatic damage in cerulein-induced pancreatitis in rats. *Eur J Pharmacol* 2001;430:113-121
- 48 Pradier O, Gerard C, Delvaux A, Lybin M, Abramowicz D, Capel P, Velu T, Goldman M. Interleukin-10 inhibits the induction of monocyte procoagulant activity by bacterial lipopolysaccharide. *Eur J Immunol* 1993;23:2700-2703
- 49 Minter RM, Ferry MA, Murday ME, Tannahill CL, Bahjat FR, Oberholzer C, Oberholzer A, LaFace D, Hutchins B, Wen S, Shinoda J, Copeland EM 3rd, Moldawer LL. Adenoviral delivery of human and viral IL-10 in murine sepsis. *J Immunol* 2001;167:1053-1059
- 50 Simovic MO, Bonham MJ, Abu-Zidan FM, Windsor JA. Anti-inflammatory cytokine response and clinical outcome in acute pancreatitis. *Crit Care Med* 1999;27:2662-2665
- 51 Zhao HP, Wang WX, Yang CW, Shou NY. Therapeutic effects of naltrexone in plasma endotoxin in experimental acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis of rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:400-402
- 52 Ren XB, He ZP, Feng HF, Duan HC. Changes of plasma ET/NO ratio and their relationship with pancreatic blood flow during acute pancreatitis in rats. *Disan Junyi Daxue Xuebao* 1999;21:344-346
- 53 Plusczyk T, Bersal B, Westermann S, Menger M, Feifel G. ET-1 induces pancreatitis-like microvascular deterioration and acinar cell injury. *J Surg Res* 1999;85:301-310
- 54 Foitzik T, Eibl G, Hotz HG, Faulhaber J, Kirchengast M, Buhr HJ. Endothelin receptor blockade in severe acute pancreatitis leads to systemic enhancement of microcirculation, stabilization of capillary permeability, and improved survival rates. *Surgery* 2000;128:399-407
- 55 Foitzik T, Hotz HG, Eibl G, Faulhaber J, Kirchengast M, Buhr HJ. Endothelin receptor block in acute pancreatitis—improvement of microcirculation and decrease of capillary permeability also distant from the pancreas. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998;115:427-429
- 56 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
- 57 Eibl G, Buhr HJ, Foitzik T. Therapy of microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: what mediators should we block? *Intensive Care Med* 2002;28:139-146
- 58 Stoclet JC, Muller B, Andriantsitohaina R, Kleschyov A. Overproduction of nitric oxide in pathophysiology of blood vessels. *Biochemistry (Mosc)* 1998;63:826-832
- 59 Endlich K, Muller C, Barthelmebs M, Helwig JJ. Role of shear

- stress in nitric oxide-dependent modulation of renal angiotensin II vasoconstriction. *Br J Pharmacol* 1999;127:1929-1935
- 60 Olszanecki R, Chlopicki S. Endotoxaemia in rats: role of NO, PAF and TXA2 in pulmonary neutrophil sequestration and hyperlactataemia. *J Physiol Pharmacol* 1999;50:443-454
 - 61 Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Heliadis N, Herodotou A, Hatjopoulou E, Petridou E, Sarris K. The implication of nitric oxide in the process of bacterial translocation. *Int Surg* 2000; 85:23-26
 - 62 Werner J, Fernandez-del Castillo C, Rivera JA, Kollias N, Lewandowski KB, Rattner DW, Warshaw AL. On the protective mechanisms of nitric oxide in acute pancreatitis. *Gut* 1998;43:401-407
 - 63 Sandstrom P, Brooke-smith ME, Thomas AC, Grivell MB, Saccone GT, Toouli J, Svancvik J. Highly selective inhibition of inducible nitric oxide synthase ameliorates experimental acute pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:e10-e15
 - 64 王万铁, 王卫, 徐正祚, 林丽娜, 李东. 肝缺血-再灌注损伤中脂质过氧化反应及左旋精氨酸的干预作用. *中国危重病急救医学* 2003;15:91-93
 - 65 朱永安, 张西洲, 哈振德, 张芳, 韩敏, 朱金山. 左旋精氨酸治疗高原肺水肿患者血流动力学观察. *中国急救医学* 2002;22:217-218
 - 66 Dobosz M, Hac S, Mionskowska L, Dymecki D, Dobrowolski S, Wajda Z. Organ microcirculatory disturbances in experimental acute pancreatitis. A role of nitric oxide. *Physiol Res* 2004;9
 - 67 Inagaki H, Nakao A, Kurokawa T, Nonami T, Harada A, Takagi H. Neutrophil behavior in pancreas and liver and the role of nitric oxide in rat acute pancreatitis. *Pancreas* 1997;15: 304-309
 - 68 Dobosz M, Wajda Z, Hac S, Mysliwska J, Bryl E, Mionskowska L, Roszkiewica A, Mysliwski A. Nitric oxide, heparin and procaine treatment in experimental ceruleine-induced acute pancreatitis in rats. *Arch Immunol Ther (Warsz) Exp* 1999;47: 155-160
 - 69 Chen HM, Shyr MH, Lau YT, Hwang TL, Chen MF. Leukocyte-endothelial adherence correlates with pancreatic nitric oxide production in early cerulein-induced pancreatitis in rats. *Shock* 1998;10:218-222
 - 70 Um SH, Kwon YD, Kim CD, Lee HS, Jeon YT, Chun HJ, Lee SW, Choi JH, Ryu HS, Hyun JH. The role of nitric oxide in experimental cerulein induced pancreatitis. *J Korean Med Sci* 2003;18:520-526
 - 71 Iida T, Yokoi H, Kawarada Y. The effects of a thromboxane A2 synthesis inhibitor and a prostaglandin I2 analogue on experimental acute necrotizing pancreatitis in rats. *Pancreas* 1998;17:140-147
 - 72 Mao EQ, Zhang SD, Han TQ, Wang JC, Zhang CL. Pancreatic ischemia a continuous injury factor in acute necrotic pancreatitis. *Zhonghua Waik Zazhi* 1997;35:150-152
 - 73 Wang KH, Liao JX, Li DH, Liao XW, Qi MH. The changes of plasmic TXA2 and PGI2 of rats with severe acute pancreatitis by different vascular perfusion of drug of improving-microcirculation. *Zhonghua Shiyao Waik Zazhi* 1998;15:396-398
 - 74 Zhou XZ, Mao QS, Chen YQ, Shen HX. Relation between pathology and oxygen free radicals in acute pnacreatitis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:108-109
 - 75 Sun CL, Li JS, Zhu WM, Wang JJ. The influence of prostoglandin E1 on the pancreatic blood flow during acute necrotizing pancreatitis in rats. *Zhongguo Weizhongbing Jijiu Yixue* 1998;10: 154-157
 - 76 Hirano T, Hirano K. Thromboxane A2 receptor antagonist prevents pancreatic microvascular leakage in rats with caerulein-induced acute pancreatitis. *Int J Surg Investig* 1999; 1:203-210
 - 77 Wu JX, Yuan YZ, Xu JY, Xia ZQ, Qin LF, Zheng ZL, Li DG, Lu HM. Changes in somatostatin receptor expression of the pancreas and effectiveness of octreotide in rats with acute necrotizing pancreatitis. *Chin J Dig Dis* 2004;5:35-39
 - 78 Plusczyk T, Rathgeb D, Westermann S, Feifel G. Somatostatin attenuates microcirculatory impairment in acute sodium taurocholate-induced pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1998;43:575-585
 - 79 吴建新, 王兴鹏, 徐家裕, 袁耀宗, 秦兰芬. 外源性生长抑素对正常和急性坏死型胰腺炎胰血流量的影响. *中国病理生理杂志* 2001; 17:830-833
 - 80 Chen HM, Hwang TL, Chen MF. The effect of gabexate mesilate on pancreatic and hepatic microcirculation in acute experimental pancreatitis in rats. *J Surg Res* 1996;66:147-153
 - 81 Chen HM, Shyr MH, Chen MF. Gabexate mesilate improves pancreatic microcirculation and reduces lung edema in a rat model of acute pancreatitis. *J Formos Med Assoc* 1997;96: 704-709
 - 82 瞿建国, 张建新, 程国祚. 急性坏死性胰腺炎胰外器官微循环改变及乌司他丁的影响. *中国普外基础与临床杂志* 2003;10:234-235
 - 83 Klar E, Mall G, Messmer K, Herfarth C, Rattner DW, Warshaw AL. Improvement of impaired pancreatic microcirculation by isovolemic hemodilution protects pancreatic morphology in acute biliary pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:144-150
 - 84 Keck T, Werner J, Banafsche R, Stalman A, Schneider L, Gebhard MM, Herfarth C, Klar E. Oxygen radicals promote ICAM-1 expression and microcirculatory disturbances in experimental acute pancreatitis. *Pancreatolgy* 2003;3:156-163
 - 85 Foitzik T, Eibl G, Buhr HJ. Therapy for microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: comparison of delayed therapy with ICAM-1 antibodies and a specific endothelin A receptor antagonist. *J Gastrointest Surg* 2000;4:240-246
 - 86 Dobosz M, Wajda Z, Hac S, Mysliwska J, Mionskowska L, Bryl E, Roszkiewicz A, Mysliwski A. Heparin and nitric oxide treatment in experimental acute pancreatitis in rats. *Forum (Genova)* 1998;8:303-310
 - 87 Dobosz M, Mionskowska L, Hac S, Dobrowolski S, Dymecki D, Wajda Z. Heparin improves organ microcirculatory disturbances in caerulein-induced acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol* 2004;10:2553-2556

编辑 王谨晖 审读 张海宁