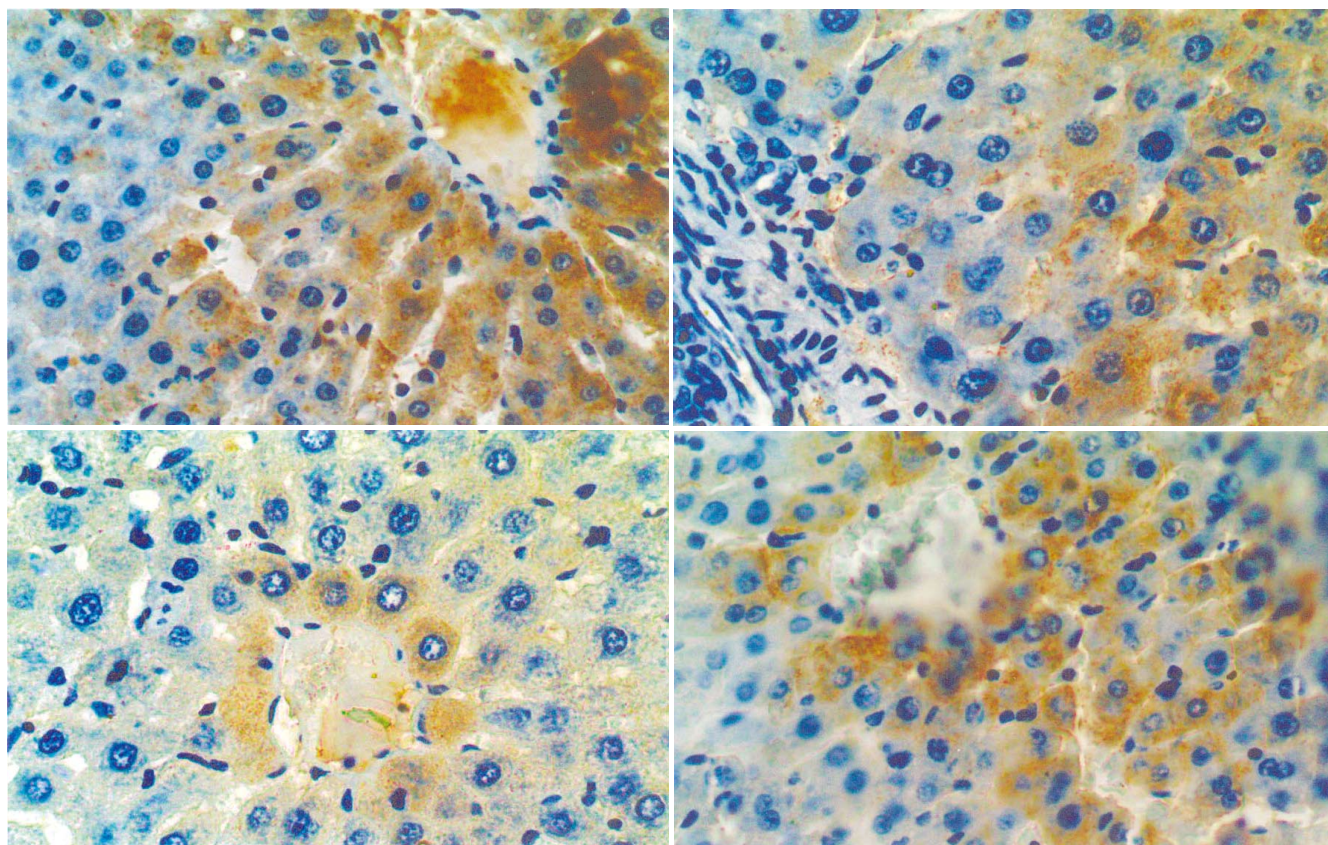


世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2005 年 10 月 15 日 第 13 卷 第 19 期 (Volume 13 Number 19)



19/2005

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,
2003年百种中国杰出学术期刊,

《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.

世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,
俄罗斯《文摘杂志》收录.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

目次

2005年10月15日

第13卷

第19期

(总第147期)

述评

- 2289 胃癌表遗传学的研究进展 滕玥, 戴冬秋
2294 胃肠癌术后应用抗生素致伪膜性肠炎 马振海, 戴冬秋, 徐惠绵

基础研究

- 2297 谷氨酰胺对大鼠肝脏缺血再灌注损伤时肝组织谷胱甘肽含量和Bcl-2、Bax蛋白表达的影响
贾昌俊, 戴朝六, 张旭, 徐锋, 崔凯, 许永庆
2302 生存素siRNA表达质粒对MGC-803细胞增殖的影响
赵伟红, 郭俊明, 肖丙秀, 管忠, 肖东升
2306 人F3-GRIM19基因的克隆与表达 孙厚良, 刘洋, 李甲初, 曾昭淳
2310 解偶联蛋白-2在大鼠非酒精性脂肪肝中的表达
顾小红, 张云东, 冯爱娟
2314 COX-2在Barrett食管和食管腺癌中的表达及意义
刘心娟, 王邦茂, 阎雪燕, 刘文天, 吕宗舜, 张洁
2318 奥曲肽联合汉防己甲素对人胃癌细胞增殖的影响
王龙, 朱金水, 陈维雄, 朱励, 达伟, 王秀玲
2323 EB潜伏膜蛋白表达与肠上皮化生胃黏膜幽门螺杆菌感染的相关性
刘东屏, 于继红, 李茵茵, 王炳元
2327 瘦素及硬脂酰CoA去饱和酶-1在高脂饮食大鼠非酒精性脂肪肝发病中的作用
陆元善, 范建高, 方继伟, 丁晓东, 杨兆瑞
2332 从肠肌间神经丛抑制性神经递质的改变探讨IBS不同亚型的发病机制
徐俊荣, 罗金燕, 尚磊, 孔武明

临床研究

- 2339 便秘型肠易激综合征结肠黏膜组织蛋白质组双向凝胶电泳分析
彭丽华, 杨云生, 孙刚, 王巍峰
2343 生理盐水冲洗提高多层CT门脉造影图像质量的临床研究 肖亮, 徐克

文献综述

- 2349 与胃癌相关的DNA甲基化研究进展 张晔, 袁媛
2355 胃肠黏膜抗损伤和修复新进展 王玮, 孙梅
2360 钙和维生素D预防结直肠癌的机制及其临床应用 陆嵘, 房静远
2364 重症急性胰腺炎并发肾损害的发病机制 张喜平, 王蕾

研究快报

- 2371 应用抑制性消减杂交技术克隆乙型肝炎病毒DNA PTP1的反式调节基因
高学松, 成军, 甄真, 郭江, 张黎颖, 陶明亮
2375 活血健脾补肾法对结肠炎小鼠结肠组织TNF- α 及其mRNA表达的影响
张永锋, 陈如山, 吴正治, 李明, 陈曼茵
2378 蜜调通关散及其拆方对家兔肠道作用机制 梁劲军, 黄阳勇, 庆方
2381 复方甘草甜素下调细胞周期素依赖性激酶1启动子表达
王志凌, 成军, 张连峰, 邵凤娟, 刘蔚, 刘妍, 陶明亮

临床经验

- 2386 内镜下双重色素法联合超声内镜对食管早期癌及癌前病变的诊断价值
刘一品, 黄留业, 李延青
2389 中医药对乙型肝炎患者肝癌前期状态的干预17例
屠红, 张菁, 成伟中, 韩镭, 陆敏, 曹宏伟, 陈复华, 耿沁
2392 奥沙拉秦钠对溃疡性结肠炎一氧化氮合酶表达的影响 郝俊鸣, 江学良, 佟艳铭
2395 应用SELDI-TOF-MS技术建立直肠癌筛选血清蛋白质指纹图谱模型
闫志勇, 钱冬萌, 丁守怡, 宋旭霞, 王斌
2398 消化道肿瘤CT动脉造影分析83例 朱晓玲, 冯妹婷
2401 脐血与新鲜冰冻血浆治疗慢性重型肝炎的疗效比较
卢家桀, 唐红, 王晓辉, 刘真真, 叶慧

致 谢	2404 致谢世界华人消化杂志编委
消 息	2293 欢迎订阅2006年《世界华人消化杂志》 2301 第11届全国中西医结合结直肠肛门病学术会议征文通知 2309 2006年世界华人消化杂志由半月刊改为旬刊出版发行 2317 第一届全国临床营养支持学术会议通知 2326 2006年即将召开的国际会议 2331 消化道肿瘤外科治疗2006高级论坛征文通知 2338 《世界华人消化杂志》欢迎投稿 2348 WJG和世界华人消化杂志全文网站免费开通 2363 首届北京地坛感染病学术会议 2385 2006年第5届全国肝脏疾病学术研讨会议征文通知
封面故事	贾昌俊, 戴朝六, 张旭, 徐锋, 崔凯, 许永庆. 谷氨酰胺对大鼠肝脏缺血再灌注损伤时肝组织谷胱甘肽含量和 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响. 世界华人消化杂志 2005;13(19):2297-2301 http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2297.asp
国际会议	13th United European Gastroenterology Week, UEGW October 15-20, 2005 American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting October 28-November 2, 2005 ISGCON 2005 November 11-15, 2005 isgcon2005@yahoo.co.in isgcon2005.com Advanced Capsule Endoscopy Users Course November 18-19, 2005 www.asge.org/education II Latvian Gastroenterology Congress November 29, 2005 gec@stradini.lv www.gastroenterologs.lv 2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases December 1-3, 2005 c.chase@imedex.com www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus February 22-25, 2006 isde@sapmea.asn.au www.isde.net

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2005-10-15

原刊名 新消化病学杂志

名 誉 总 编 辑 潘伯荣 社 长 总 编 辑 马连生

编 辑 部 主 任 张海宁 中 文 编 辑 潘伯荣 张海宁

英 文 编 辑 张海宁 排 版 校 对 张敏 张勇 李琪

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街77号

出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市2345信箱

E-mail: wcjd @ wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

电话: 010-85381901

传真: 010-85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内: 北京报刊发行局

国外: 中国国际图书贸易总公司

(100044, 北京市399信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部

(100023, 北京市2345信箱)

电话: 010-85381901

传真: 010-85381893

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

2005年版权归世界胃肠病学杂志社所有

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

邮发代号

82-262

国外代号

M 4481

国内定价

每期24.00元 全年576.00元

广告经营许可证

1401004000050

www.wjgnet.com

World Chinese Journal of Digestology

October 2005 Contents in Brief Volume 13 Number 19

EDITORIAL

Advancement in research of gastric cancer epigenetics

Teng Y, Dai DQ 2289

Pseudomembrane colitis induced by usage of antibiotic after gastric intestinal cancer operation

Ma ZH, Dai DQ, Xu HM 2294

BASIC RESEARCH

Effects of glutamine on glutathione content and expression of Bcl-2 and Bax protein during hepatic ischemia and reperfusion injury in rats

Jia CJ, Dai CL, Zhang X, Xu F, Cui K, XU YQ 2297

Effects of survivin siRNA expression plasmid on proliferation of MGC-803 cells

Zhao WH, Guo JM, XIAO BX, Guan Z, Xiao DS 2302

Cloning and expression of human F3-GRIM19 gene

Sun HL, Liu Y, Li JC, Zeng ZC 2306

Expression of uncoupling protein 2 in nonalcoholic fatty liver of rats

Gu XH, Zhang YD, Feng AJ 2310

Expression of COX-2 in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma and its significance

Liu XJ, Wang BM, Yan XY, Liu WT, LV ZS, Zhang J 2314

Inhibitory effects of tetrandrine combined with octreotide on proliferation of gastric cancer cell lines cultured *in vitro*

Wang L, Zhu JS, Chen WX, Zhu L, Da W, Wang XL 2318

Relationship between expression of Epstein-Barr virus latent membrane protein and *H pylori* infection in gastric mucosa with intestinal metaplasia

Liu DP, Yu JH, Li YY, Wang BY 2323

Roles of leptin and stearyl-CoA desaturase-1 in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease induced by a fat-rich diet

Lu YS, Fan JG, Fang JW, Ding XD, Yang ZR 2327

Role of inhibitory neurotransmitter of myoenteric plexus in carcinogenesis of irritable bowel syndrome with different subtypes

Xu JR, Luo JY, Shang L, Kong WM 2332

CLINICAL RESEARCH

Proteomic analysis of colonic mucosa by two-dimensional gel electrophoresis in constipation-predominant irritable bowel syndrome

Peng LH, Yang YS, Sun G, Wang WF 2339

Clinical application of normal saline flush in multi-detector CT photography on portal vein

Xiao L, Xu K 2343

REVIEW

Advancement in research of gastric cancer related DNA methylation

Zhang Y, Yuan Y 2349

New advancement in rehabilitation and anti-damage of gastric intestinal mucosa

Wang W, Sun M 2355

Mechanism and clinical usage of calcium and vitamin D in prevention of rectal cancer

Lu R, Fang JY 2360

Mechanism of severe acute pancreatitis combined with renal damage

Zhang XP, Wang L 2364

BRIEF REPORT

Cloning of hepatitis B virus DNA PTP1 transactivating genes by suppression subtractive hybridization technique

Gao XS, Cheng J, Zhen Z, Guo J, Zhang LY, Tao ML 2371

Effects of *Huoxue*, *Jianpi* and *Bushen* recipe on expression of TNF- α and its mRNA in mice with colitis

Zhang YF, Chen RS, Wu ZZ, Li M, Chen MY 2375

Effects of *Mitiao Tongguansan* decoction and its different ingredients on function of intestinal tract in rabbits

Liang JJ, Huang YY, Qing F 2378

Down-regulatory effects of glycyrrhizin on expression of cyclin-dependent kinase 1 gene promoter

Wang ZL, Cheng J, Zhang LF, Shao FJ, Liu W, Liu Yan, Tao ML 2381

CLINICAL PRACTICE

Evaluation of double staining combined with endosonography in detection of early esophageal cancer and precancerous lesions

Liu YP, Huang LY, Li YQ 2386

Traditional Chinese Medicine intervention for development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: an analysis of 17 cases

Tu H, Zhang J, Cheng WZ, Han L, Lu M, Cao HW, Chen FH, Geng Q 2389

Effects of olsalazine sodium on expression of nitric oxide synthase in patients with ulcerative colitis: an analysis of 36 cases

Hao JM, Jiang XL, Tong YM 2392

Establishment of serum protein pattern model for screening rectal carcinoma by SELDI-TOF-MS

Yan ZY, Qian DM, Ding SY, Song XX, Wang B 2395

Analysis of artery computed tomography angiography for digestive tumor in 83 cases

Zhu XL, Feng ST 2398

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/ Excerpta Medica and Abstract Journals

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

World Chinese Journal of Digestology Monthly
Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 15, 2005

Honorary-Editor-in-Chief

Bo-Rong Pan

President and Editor-in-Chief

Lian-Sheng Ma

Edited by Editorial Board of

World Chinese Journal of Digestology
PO Box 2345, Beijing 100023, China

Published by The WJG Press

PO Box 2345, Beijing 100023, China

Overseas Distributor

China International Book Trading Corporation
PO Box 399, Beijing 100044, China

Code No.M4481

Mail-Order Circulation Section, The WJG Press
PO Box 2345, Beijing 100023, China

Telephone: +86-10-85381901

Fax: +86-10-85381893

Email: wjcd @ wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R

Copyright © 2005 by The WJG Press

重症急性胰腺炎并发肾损害的发病机制

张喜平, 王蕾

张喜平, 杭州市第一人民医院普外科 浙江省杭州市 310006
王蕾, 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, No. 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
浙江省医药卫生科技计划项目, No. 2003B134
杭州市科技计划项目, No. 2005224
杭州市医药卫生科技项目, No. 2003A004
通讯作者: 张喜平, 310006, 浙江省杭州市, 杭州市第一人民医院普外科. zxp99688@vip.163.com
电话: 0571-87065701
收稿日期: 2005-09-21 接受日期: 2005-09-30

摘要

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)发病凶险, 病情发展迅猛, 由胰腺的局部炎症很快发展成具有潜在危险的全身炎性反应, 死亡率高, 死亡原因多为并发其他重要脏器功能衰竭。其最大的特点就是疾病一旦开始, 病情常会不断加重, 远离胰腺的脏器损伤程度可以超过原发病灶, 甚至造成多器官功能衰竭而死。在临床上, 其并发的脏器功能障碍主要有休克、呼吸、肾衰等。SAP引起的肾损害不但可加重胰腺炎的病情, 也可发展成肾功能衰竭, 导致患者死亡。研究发现, 大量炎性介质造成的损害、微循环变化及细胞凋亡等因素可能在其发病机制中起着重要作用。

关键词: 重症急性胰腺炎; 肾损害

张喜平, 王蕾. 重症急性胰腺炎并发肾损害的发病机制. 世界华人消化杂志 2005;13(19):2364-2370
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2364.asp>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)为外科常见的急腹症, 多数急性胰腺炎病程呈自限性, 约15-20%的患者可能恶化并出现多器官功能衰竭或局部并发症(包括坏死、假性囊肿和脓肿), 发展为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)^[1], 其发病过程凶险, 死亡率较高^[2-5], 但发病机制至今仍未完全清楚^[6-10]。尽管现代医学飞速发展, 对SAP的发病机制、病理过程和防治对策都进行了广泛的研究, 但迄今SAP的发病率与严重并发症的发生率仍未见减少, 其引起早期死亡的主要原因为多器官衰竭。有资料显示, SAP并发急性肾功能衰竭的患者死亡率高达45-50%^[11], 所以研究其致病机制有很高的临床价值。我们在综合国内外研究资料后, 对SAP并发肾损害的主要致病机制作一综述。

1 炎性介质的参与

目前研究发现一些炎性介质在SAP合并多器官功能损伤

时起重要作用^[12,13]。由于多种炎症递质的共同作用, 导致急性胰腺炎从局部病变迅速发展为SAP, 在胰腺组织大量坏死的同时, 并发全身多个脏器功能障碍^[14-17]。参与SAP时肾功能衰竭的炎症介质主要有细胞因子^[18]、磷脂酶A₂^[19]、花生四烯酸代谢产物^[20]、血小板活化因子等。

1.1 细胞因子 在AP尤其是SAP期间, 某些炎症细胞及胰腺组织释放炎症介质和细胞因子, 影响胰腺炎全程。其中影响较大的细胞因子有: 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)、转移生长因子(transforming growth factor, TGF)。

1.1.1 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) Lipsett和Hirota *et al*^[21,22]均分别证实AP发生时伴有炎性细胞因子的升高, 而升高的幅度与病情的严重程度有密切关系。不少研究发现过度激活的中性白细胞对自身组织的损伤是AP导致全身并发症的重要原因^[23-36], 中性粒细胞在AP炎症刺激下会生成和释放TNF- α ^[37-39]等炎性细胞因子, 炎性细胞因子特别是TNF- α , 是参与SAP病理机制的重要细胞因子之一。Christoph *et al*在给SAP大鼠注射TNF- α 抗体后, 发现能明显改善大鼠SAP的严重程度并提高生存率, 说明TNF- α 在SAP发生、发展中起重要作用^[40]。

TNF- α 诱导胰腺、肾损伤的机制可能为: (1)TNF- α 可直接损伤胰管细胞, 产生微血栓, 导致胰泡缺血、出血、坏死、炎症和水肿^[41]; 它还可以直接作用于肾小球、肾小管的毛细血管, 使肾小管上皮细胞缺血坏死^[42]。(2)当TNF- α 的产生超过组织中TNF受体数量时, 过量的TNF- α 进入血液循环, 激活中性粒细胞, 使中性粒细胞聚集, 随之刺激IL-1 β 、IL-8和IL-6等细胞因子的释放^[43], 产生细胞因子网络效应, 促成全身炎症反应综合征(SIRS), 加重胰腺和肾脏损害。(3)TNF- α 的持续存在, 可使内皮黏连分子表达增强, 而内皮黏连分子是聚集炎症细胞所必需的, 大量粒细胞浸入胰腺、肾组织内, 增加粒细胞吞噬、脱颗粒, 产生氧自由基和溶酶体、弹力蛋白酶等, 引起细胞代谢紊乱及肾功能衰竭^[44]。

1.1.2 白介素(IL) IL-1是一种由胰腺产生的前炎症细胞因子, 在疾病早期起重要作用, 在SAP动物模型中, 使用IL-1受体拮抗剂(IL-1r), 可使病死率下降30%^[45], 而且使用IL-1受体拮抗剂亦可明显降低IL-6和TNF- α 的浓度^[46]。Fink *et al*^[47]也曾诱导胰腺炎模型前给予IL-1受体拮抗剂, 发现IL-1受体的阻断能显著降低胰淀粉酶的释放和胰组织的坏死, 且呈剂量依赖关系。IL-1 β 由前IL-1 β 经IL-1转换酶(ICE)作用产生, 它和TNF- α 具有许多相同的生物

活性: 如致热作用、促进细胞分解代谢、产生急性反应期的蛋白, 以及使内皮细胞分泌 PGI_2 和血小板活化因子等, 这将导致炎症面积的扩大以及炎性介质、破坏性酶类、氧自由基分泌的增加. 可协同 $\text{TNF-}\alpha$ 加重诱发器官损伤, 它对粒细胞具有趋化和激活作用, 还可通过自分泌或旁分泌刺激其他炎性介质如 IL-8 和 IL-6 等炎性细胞因子的产生.

IL-6 主要由单核巨噬细胞产生, 有广泛的促炎作用, 如促进B细胞活化、增生并最终分化为浆细胞, 增加免疫球蛋白合成, 并能促进T细胞分化增生, 促进急性期反应, 导致组织损伤. 血清中的 IL-6 水平可反映SAP的严重程度, 无并发症的AP与有并发症的SAP患者 IL-6 水平相比有显著性差异, IL-6 水平大于 140 U/L 时, 可视为SAP的提示指标^[48]. 有关资料显示: IL-1 、 IL-6 可作用于内皮细胞使其血栓调节蛋白活性降低, 加重肾脏缺血和形成血栓^[49], 还激活炎症细胞和一氧化氮与氧自由基释放直接造成肾组织损伤.

IL-8 是一种主要由中性粒细胞产生的强有力的中性粒细胞趋化因子和活化因子, 它由单核/巨噬细胞、内皮细胞产生, 具有激活诱导T、B细胞分化, 增强NK细胞杀伤靶细胞, 促进吞噬等功能, 在中性粒细胞介导的组织损伤中起重要作用. 目前认为 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-1 、 IL-6 诱发的炎症反应很大程度上是通过诱导以 IL-8 为代表的趋化因子的产生而实现的. 有研究显示SAP时, IL-6 与 IL-8 往往同时升高, 且与SAP的严重程度呈正相关^[50].

1.1.3 转移生长因子(TGF) 关于TGF的作用, Kimura *et al*^[51]通过免疫电镜研究 $\text{TGF-}\beta_1$ 的表达, 发现诱导胰腺炎后12-24 h, 胰腺小叶间及小叶内即出现明显的多形核白细胞渗出及纤维连接蛋白和 $\text{TGF-}\beta_1$ 的沉着, 故认为这种在胰腺炎早期即出现的变化与胰腺组织修复过程中细胞外基质中纤维连接蛋白和III型胶原的产生有关. Konturek *et al*^[52]认为 $\text{TGF-}\beta$ 是通过诱导无炎症的细胞凋亡来修复损伤的胰腺组织.

1.2 磷脂酶 $\text{A}_2(\text{PLA}_2)$ 由于SAP时炎症介质的释放增加, PLA_2 作为重要的炎症介质会大量产生^[53]. 有研究证实, PLA_2 的水平与SAP严重程度相一致, 并与预后有关^[54]. PLA_2 是人体主要脂肪酶之一, 广泛分布于各种细胞的质膜和细胞器膜. 通常血浆中 PLA_2 主要由胰腺分泌, 唾液腺、前列腺等亦可少量分泌. 血清 PLA_2 主要来自于胰腺腺泡和胰外的中性粒细胞、巨噬细胞和血小板^[55]. SAP发生后, 当多形核白细胞和单核巨噬细胞受到内毒素等刺激时, 可释放大量的 PLA_2 入血, 血液中的 PLA_2 可攻击并分解膜上的磷脂成分, 一方面破坏细胞膜的稳定性, 引起溶酶体酶大量外漏; 另一方面产生具有生物活性的自由脂肪酸和溶解性卵磷脂, 对全身细胞、器官系统的功能和结构起破坏作用. 可以认为: PLA_2 是介导胰腺炎后胰腺组织和胰腺外脏器官损伤的重要介质^[56,57], 在SAP引起的肾损害

中, PLA_2 升高, 可水解肾小管上皮细胞膜卵磷脂, 使之生成游离脂肪酸和溶血卵磷脂, 后者使肾小管上皮细胞膜溶解.

1.3 花生四烯酸代谢产物血栓素 $\text{A}_2(\text{TXA}_2)$ 和前列环素(PGI_2) PLA_2 是花生四烯酸的限速酶, 在病理状态下, 此酶的增加会加速花生四烯酸的产生, 在环氧化酶、前列腺素合成酶和血栓素合成酶的作用下, 可生成大量的 TXA_2 和 PGI_2 . TXA_2 为强烈的微血管收缩物质和血小板聚集促进剂, 可诱导血小板变形、释放、分泌, 引发局部和/或全身出、凝血障碍, 细胞保护机制被摧毁^[58,59]; 还可促使中性粒细胞活化, 释放氧自由基, 导致血管内皮损伤^[60]. PGI_2 具有极强的拮抗 TXA_2 的作用, 强烈抑制血小板聚集和激活, 抑制白细胞激活, 保护溶酶体, 防止溶酶体向组织内释放^[61,62]. SAP患者血浆中 TXA_2 显著升高, PGI_2 虽然也升高, 但幅度小, 且升高后很快降至正常, 故使得 $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$ 比值升高, 二者中单一因素的变化并不重要, 其比例失衡更加重要. $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$ 为一对血管张力调节物质, 其平衡失调会导致血管运动功能紊乱, 微血栓形成致血管闭塞等病理变化^[63], 其结果势必引起肾血管异常收缩, 使肾血流量及肾组织灌流量下降, 导致肾脏出现严重损害.

1.4 血小板活化因子(PAF) PAF是一种磷脂类炎症介质, 具有广泛的生物活性. 在SAP的外分泌和局部、全身的炎症反应中被作为关键性的炎性介质^[64]. PAF的主要作用^[65-68]是活化血小板, 促使血小板黏附聚集, 形成血栓; 上调黏附因子 β_2 -整合素, 改变内皮细胞内骨架蛋白, 引起毛细血管通透性增加, 使血浆大量渗出, 血液黏滞度增加, 血流速度减慢; 参与缺血-再灌注损伤; 刺激其他血管活性物质、细胞因子及炎性介质的产生等.

在SAP时, $\text{TNF-}\alpha$ 升高可激发细胞因子网络效应, 致使PAF升高^[69], 一方面促使粒细胞聚集, 加重炎症反应, 另一方面, 可使毛细血管通透性增加, 加重肾小管损伤. PAF与血管活性物质平衡失调形成恶性循环, 产生一系列连锁反应和放大反应, 即瀑布效应(cascade), 加剧对组织器官的损伤, 导致SIRS, 可进一步发展成多器官功能障碍综合征(MODS)和/或多器官衰竭(MOF), 甚至死亡^[70,71]. 临床研究发现, PAF拮抗剂Lexipafant对SAP患者的多器官功能衰竭有显著的治疗效果, 并能降低血清 IL-8 和 IL-6 等炎性介质^[72].

2 NF- κ B及其对ICAM-1表达的调控在SAP合并肾损害中的作用

核因子 κ B(NF- κ B)是一类主要参与炎性分子表达调控的转录因子^[73,74], 它是能与某些基因启动因子及增强子区的 κ B序列结合的蛋白质, 它能启动或增强基因的转录^[75-78]. 在静息的细胞中, NF- κ B以无活性的形式存在于细胞质之中, 当受到一定的刺激后, NF- κ B活化, 并发生

核易位,同靶基因启动子或增强子上的 $\kappa\beta$ 位点结合,从而启动或增强这些基因的转录^[79-82],进而参与组织的损伤过程^[83-85]。在AP肾损伤的发生过程中,肾脏NF- κ B的活化同样起着重要作用。Sato *et al*^[86]发现SAP发生后,NF- κ B活化显著增加。NF- κ B活化有时间依赖性,随着时间增加而活化增强。NF- κ B的异常活化可促进前炎症因子(TNF- α 、IL-1、IL-6)等炎性基因的转录,而TNF- α 、IL-1作为细胞外刺激信号又可激活NF- κ B,进一步放大炎症反应。AP时NF- κ B参与调控机体炎症反应,免疫、应激等有关的细胞因子、炎症递质的基因转录已得到公认^[73]。

在细胞间黏附分子-1(ICAM-1)启动子上存在着NF- κ B结合位点^[87]。ICAM-1是细胞黏附分子免疫球蛋白超家族中的一员,主要介导多形核粒细胞(PMN)同血管内皮细胞之间的黏附,在PMN向组织聚集的过程中有着重要的作用,而聚集于组织中的PMN则可导致细胞及组织的损伤。由于在ICAM-1启动子上存在着NF- κ B结合位点,所以SAP时肾脏NF- κ B的活化促进了ICAM-1的表达,使中性粒细胞黏附到内皮细胞上,从而使中性粒细胞向炎症病灶聚集。炎症细胞集聚入肾小球,诱导直接毒性作用致细胞形态改变、细胞增生、毛细血管损伤及新月体形成,同时TNF- α 又激活细胞因子网络效应,导致大量炎性介质的释放,进一步损伤肾小球。

3 内毒素的作用

内毒素(endotoxin)主要见于革兰氏阴性细菌,是细胞壁中脂多糖的组成成分。临床研究表明,AP尤其是SAP状态下存在着内毒素血症,并认为与SAP的发生、发展及并发多脏器衰竭密切相关。Windsor *et al*^[88]的研究证明它与胰腺炎严重程度有关。国内有学者研究AP患者血浆内毒素水平与多器官损害的关系,证实内毒素在多器官损害发展过程中起着重要的促成作用。内毒素又是内皮素最强烈的刺激剂,从而导致体内内皮素水平升高,内皮素在血中水平的升高,将强烈地收缩中、小动脉,尤其是肾动、静脉,可能与肾动静脉上存在着高亲和力的受体有关,这将极大地降低肾血流量,造成肾脏缺血、坏死、功能障碍,甚至衰竭。同时内皮素的升高反过来加重其它组织缺血,导致细菌易位加强,血内毒素水平升高,并升高血中肾素-血管紧张素水平,形成一种组织缺血-内皮素升高-组织缺血加重的恶性循环链^[89]。

4 氧自由基(OFR)的作用

氧自由基是一类具有高度化学反应活性的含氧基团,主要包括超氧阴离子自由基(O_2^-)和羟自由基($OH\cdot$)等,它们在引起脂质氧化的同时,可增加黏膜的通透性,使吞噬细胞活动进一步加强,产生更多的氧自由基,从而导致组织细胞损伤。Scott *et al*^[90]研究表明,病理状态下过量的氧自由基可造成组织和细胞的损伤。氧自由基参与AP时胰腺水肿的形成过程,并可能参与胰腺的坏死过程。

在各器官中白细胞和血小板被TNF- α 激活后,释放溶酶体、OFR和脂质炎性介质。氧自由基可与蛋白质及酶发生反应,使蛋白质变性,酶失活。氧自由基过氧化反应产物LPO可使膜结合酶失活,细胞膜损伤及血管通透性增高。氧自由基产生的速率大大超过了体内抗氧化能力或体内抗氧化能力大大耗竭无法及时清除氧自由基,然后引起一系列氧化暴发反应,使细胞和细胞器质膜发生脂质过氧化反应,直接损伤细胞。

罗军 *et al*^[91]同步测定AP时肾组织的超氧化物歧化酶(SOD)和脂质过氧化产物丙二醛(MDA)的水平及血浆MDA的水平,结果发现AP病程越长,病变程度越重,肾组织SOD水平越低,而MDA水平则越高,肾损害的程度也越重。这证明氧自由基及其引发的脂质过氧化反应参与了AP时肾损害的全过程。

5 一氧化氮(NO)

一氧化氮具有调节微循环、维持毛细血管完整性及抑制白细胞黏附等作用。肾脏是SAP最早受累的器官,而病理条件下,NO生成具有截然不同的生物学作用^[92]。近来,Molero *et al*^[93]研究了NO与胰腺炎时胰基础分泌的关系,结果显示,NO合成酶抑制剂(L-NAME)增加淀粉酶血症、脂酶血症和髓过氧化酶活性,从而加重胰组织损害,而此作用能被NO供体(L-精氨酸)逆转。因此,NO不管从减少胰酶释放还是调节微循环灌注等方面都对AP的发展和病变的严重程度起改善作用。

NO在SAP肾损伤中的作用可能为:(1)NO与内毒素诱发产生的大量的细胞因子,如TNF- α 协同作用对肾脏的损害^[94];(2)随全身NO产生增加,降低血管对缩血管物质反应,致肾组织缺血性损害;(3)局部过量NO与氧自由基相互作用后对肾组织细胞的直接毒性作用^[95]。

6 微循环障碍

微循环障碍是指发生在微循环水平上血管和血液的形态与功能紊乱。血液及其成分的流变学异常是导致微循环障碍的重要因素。Plusczyk *et al*^[96]研究认为,SAP时,损伤的内皮细胞释放ET-1是促进胰腺微循环障碍的重要因子,并最终导致胰腺细胞坏死。程国祚 *et al*^[97]研究SAP时肾微循环的动态变化及其与肾损害的关系证实:肾损害在SAP早期即已发生,肾脏缺血与缺血再灌注损伤引起的肾脏微循环障碍可能为SAP肾损害的重要原因。在SAP合并SIRS时,大量炎性介质和活化的白细胞释放的大量氧自由基及溶酶体酶对细胞膜造成损伤,同时大量白细胞在血管内皮黏附,肾毛细血管严重受损,PAF、TXA₂促凝物质释放,促使微循环血栓形成,造成肾缺血-再灌注损伤(IRI)。

SAP发生早期炎症介质使腹腔脏器毛细血管剧烈收缩,神经内分泌系统发生一系列变化而造成内脏血流重新分布,引起肾血流量急剧下降,随着病程的进展,由

于循环血量的进一步减少以及炎症介质的过度激活, 肾组织血流量更为降低, 同时肾功能及肾组织学损害进一步恶化. 相关分析表明肾组织血流量与肾功能及肾组织损伤间呈密切负相关, 说明微循环障碍可能直接导致了SAP肾损害. Foitzik *et al*^[16]的研究发现, 通过改善肾、肺微循环可明显减轻其病理损害, 降低动物死亡率, 从另一方面提示微循环障碍在肾损害过程中的重要性.

7 肾内血液动力学失控

SAP时血沉方程K值、红细胞聚集指数、全血黏度明显升高, 提示血液黏滞度增加, 血液流动性降低. 血液流变学异常属于全身性改变, 它不但影响胰腺的微循环, 使胰腺血流灌注量降低, 使组织缺血、缺氧, 胰腺坏死程度加重, 还可引起胰外重要器官微循环障碍, 是引起胰腺及胰外器官损害的病理生理基础. 肾微循环血流量的减少, 肾血管阻力增加, 肾动脉血液流变学异常. 此时全血黏度增高与入球小动脉收缩直接导致肾小球前阻力增高, 从而使肾血流量减少, 且全血黏度增高、红细胞变形性下降等均可影响肾小管毛细血管床的微循环状况, 肾皮质、髓质微循环障碍引起肾衰竭^[98].

急性胰腺炎患者所具有的活性胰蛋白酶可显著激活肾素-血管紧张素系统^[99], 在临床上出现低血压及低血容量状态时代偿性出现暂时血压升高, 对肾内血管系统强烈作用造成肾血管阻力增高, 肾小球滤过率及有效肾血流量明显降低. 此外, SAP患者常伴有高脂血症, 且尤易沉积于肾小管及血管的周围, 也是促成肾血管阻力增高的一个不容忽视的因素. Nishiwaki *et al*^[100]在实验中观察到AP早期就存在肾微循环血流量的减少, 肾血管阻力增加. 这一肾内血流动力学的失控亦导致肾脏受损.

8 胰源性肾毒素

长期以来, 由AP所致的低血容量低血压状态被视为引发肾脏损害的恒定因素. 近年来研究证实, 系由胰蛋白酶激活激肽释放酶-激肽系统的产物所致强烈的肾毒性作用. AP时大量活化的胰酶释放入血, 其中的PLA₂使细胞膜的磷脂和卵磷脂分解, 异常的脂类代谢产物如游离脂肪酸、酰基肉碱、酰基辅酶A和溶血磷脂都是膜活性因子, 可破坏细胞膜. 游离脂肪酸还能使线粒体的氧化磷酸化脱偶联, 阻滞细胞Na⁺-K⁺ATP酶的活性, 被激活的补体系统产生C5b、C5b与C6、C7、C8、C9结合产生“膜攻击复合物”, 破坏细胞膜, 最终使细胞发生不可逆的损害^[101].

血中胰蛋白酶浓度升高, 激活激肽释放酶-激肽系统, 释放出的血管活性多肽, 具有强烈的肾毒性作用, 同时胰蛋白溶解酶可在降解血浆蛋白的过程中释放多肽, 导致肾小球通透性增加, 并继发出现肾小管及间质损害. 高浓度的胰蛋白酶可导致机体出现高凝状态, 肾

脏组织可因一过性凝血, 血管内出现纤维蛋白、血小板及细胞碎片组成的血栓, 造成肾脏功能破坏.

9 电解质紊乱

AP时活化的胰酶和大量的毒性物质不仅消化胰腺组织, 而且对胰腺周围和腹腔内脏器造成损伤, 大量炎性渗液和组织液进入第三间隙, 导致血容量不足, 甚至休克. 同时体内释放各种组织因子, 加重休克, 造成肾血管收缩, 肾血流量减少, 滤过率降低, 尿量减少. 一方面肾排水减少, 体内分解代谢增强, 内生水增多导致水中毒, 同时继发形成稀释性低钠血症. AP时体内分解代谢增强, 酸性代谢产物增多, 肾脏不能及时排出, 产生代谢性酸中毒. 酸中毒使钾离子从细胞内外移, 肾小球滤过率下降, 钾离子排出减少, 以及组织破坏, 钾离子生成增多, 造成致命性的高钾血症^[102].

10 高尿酸血症

当血尿酸增高时, 可因尿中尿酸的排量增多而损害肾脏. 目前认为肾脏排泄尿酸可由三个方面调节, 即小球滤过、小管重吸收以及小管分泌. 肾小球滤过的尿酸几乎全部在近曲小管被吸收; 分泌的尿酸部分也被重吸收, 故尿中排出的尿酸仅为分泌尿酸重吸收后的剩余部分. 众多的有机酸, 诸如乳酸、酒精以及酮体等皆可抑制肾小管排泌尿酸, 但是有报告测得的乳酸含量在正常范围, 故认为与胰腺损伤后, 释放毒性物质, 加速组织分解, 导致尿酸前体增加有关. 此类高尿酸血症对肾功能恢复无明显不利^[103].

11 其他

11.1 继发损害 胆源性急性胰腺炎患者相当多部分合并严重的阻塞性黄疸, 直接胆红素能阻塞肾小球囊腔及肾小管, 影响尿素氮的排泄, 而且黄疸增加肾脏对低血压、缺氧的敏感性, 使肾脏易于受损^[104].

11.2 细胞凋亡 细胞凋亡是细胞遵循其自身的程序, 由基因调控的主动死亡过程. 最突出的特征是染色质的有控降解, 另一特征是有新的蛋白质合成^[105]. Kaiser *et al*^[106]用不同方法诱导急性胰腺炎模型进行观察发现胰腺炎症状的严重程度与胰腺细胞的凋亡发生率呈负相关.

11.3 基因 目前有研究证实, 在SAP进展过程中, 胰腺炎相关蛋白(PAP)^[107]基因、谷氨酰胺合成(GS)基因、胰腺内IL-1 β 基因^[108]和TNF基因^[109]的表达均有升高, 呈上调趋势, 且表现出组织特异性, 并与胰腺的损伤和炎症的严重程度有关.

11.4 免疫复合物的损伤 急性胰腺炎并发肾小球肾炎患者肾活检证实肾小球膜内细胞下有补体C及IgM的沉淀, 这种免疫复合物的存在可能是造成肾脏损害的原因.

11.5 局部因素 解剖部位上胰腺与肾脏关系密. 因此, 胰腺及其周围炎症性病变时常可波及肾脏.

总之, SAP并发肾损害是由多因素造成的. 在SAP发展中, 这些因素相互交叉作用, 通过不同途径介导了SAP的发生发展, 造成对肾脏的损害.

12 参考文献

- Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis: Summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128: 586-590
- Yousaf M, McCallion K, Diamond T. Management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2003; 90: 407-420
- Hartwig W, Werner J, Muller CA, Uhl W, Buchler MW. Surgical management of severe pancreatitis including sterile necrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 429-435
- Hartwig W, Werner J, Uhl W, Buchler MW. Management of infection in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 423-428
- Abu-Zidan FM, Windsor JA. Lexipafant and acute pancreatitis: a critical appraisal of the clinical trials. *Eur J Surg* 2002; 168: 215-219
- 吴伟康. 急性胰腺炎的病因、病理. 世界华人消化杂志 2001; 9: 410-411
- 贺丽, 陈少夫, 曹晓辉, 张力达, 潘丽丽, 周卓. 急性胰腺炎患者血清IL-15 IL-18和sTNF-1R的变化意义. 世界华人消化杂志 2003; 11: 57-60
- 王彩花, 钱可大, 朱永良, 唐训球. 急性胰腺炎患者TNF和IL-6变化意义. 世界华人消化杂志 2001; 9: 1434
- 夏时海, 赵晓晏, 郭萍, 达四平. 犬重症急性胰腺炎血循环障碍及血小板活化因子拮抗剂的干预. 世界华人消化杂志 2001; 9: 550-554
- 李云, 钱家勤, 秦仁义, 申铭. 急性胰腺炎患者的免疫功能变化. 世界华人消化杂志 2000; 8: 923-925
- 袁耀宗. 胰腺病学新进展与新技术. 上海: 上海科学技术文献出版社 2001: 426
- Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 401-410
- Keck T, Balcom JH 4th, Fernandez-del Castillo C, Antoniu BA, Warshaw AL. Matrix metalloproteinase-9 promotes neutrophil migration and alveolar capillary leakage in pancreatitis-associated lung injury in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122: 188-201
- Shimada M, Andoh A, Hata K, Tasaki K, Araki Y, Fujiyama Y, Bamba T. IL-6 secretion by human pancreatic periacinar myofibroblasts in response to inflammatory mediators. *J Immunol* 2002; 168: 861-868
- Rau B, Baumgart K, Paszkowski AS, Mayer JM, Beger HG. Clinical relevance of caspase-1 activated cytokines in acute pancreatitis: high correlation of serum interleukin-18 with pancreatic necrosis and systemic complications. *Crit Care Med* 2001; 29: 1556-1562
- 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
- Lundberg AH, Granger DN, Russell J, Sabek O, Henry J, Gaber L, Kotb M, Gaber AO. Quantitative measurement of P- and E-selectin adhesion molecules in acute pancreatitis: correlation with distant organ injury. *Ann Surg* 2000; 231: 213-222
- Kunsch C, Ruben SM, Rosen CA. Selection of optimal kappa B/Rel DNA-binding motifs: interaction of both subunits of NF- kappa B with DNA is required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 1992; 12: 4412-4421
- Christman JW, Sadikot RT, Blackwell TS. The role of nuclear factor-kappa B in pulmonary diseases. *Chest* 2000; 117: 1482-1487
- Orian A, Whiteside S, Israel A, Stancovski I, Schwartz AL, Ciechanover A. Ubiquitin-mediated processing of NF-kappa B transcriptional activator precursor p105. Reconstitution of a cell-free system and identification of the ubiquitin-carrier protein, E2, and a novel ubiquitin-protein ligase, E3, involved in conjugation. *J Biol Chem* 1995; 270: 21707-21714
- Lipsett PA. Serum cytokines, proteins, and receptors in acute pancreatitis: mediators, markers, or more of the same? *Crit Care Med* 2001; 29: 1642-1644
- Hirota M, Nozawa F, Okabe A, Shibata M, Beppu T, Shimada S, Egami H, Yamaguchi Y, Ikei S, Okajima T, Okamoto K, Ogawa M. Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2000; 21: 141-146
- 陈浩, 李非, 程韵枫, 孙家邦. 大鼠重症急性胰腺炎病情演变中中性粒细胞的作用. 世界华人消化杂志 2001; 9: 776-779
- de Dios I, Perez M, de La Mano A, Sevillano S, Orfao A, Ramudo L, Manso MA. Contribution of circulating leukocytes to cytokine production in pancreatic duct obstruction-induced acute pancreatitis in rats. *Cytokine* 2002; 20: 295-303
- Descamps FJ, Van den Steen PE, Martens E, Ballaux F, Geboes K, Opdenakker G. Gelatinase B is diabetogenic in acute and chronic pancreatitis by cleaving insulin. *FASEB J* 2003; 17: 887-889
- Ammori BJ. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2003; 26: 122-129
- Shields CJ, Sookhai S, Winter DC, Dowdall JF, Kingston G, Parfrey N, Wang JH, Kirwan WO, Redmond HP. Attenuation of pancreatitis-induced pulmonary injury by aerosolized hypertonic saline. *Surg Infect* 2001; 2: 215-224
- Demols A, Deviere J. New frontiers in the pharmacological prevention of post-ERCP pancreatitis: the cytokines. *JOP* 2003; 4: 49-57
- Zhao H, Chen JW, Zhou YK, Zhou XF, Li PY. Influence of platelet activating factor on expression of adhesion molecules in experimental pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 338-341
- Zhou Z, Chen Y, Yu Y, Chen H. Hemorheology and expression of neutrophil adhesion molecules CD18 and CD62L in pancreatic microcirculation of Caerulein induced experimental acute pancreatitis. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi* 2002; 36: 528-530
- Shields CJ, Winter DC, Redmond HP. Lung injury in acute pancreatitis: mechanisms, prevention, and therapy. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 158-163
- Song AM, Bhagat L, Singh VP, Van Acker GG, Steer ML, Saluja AK. Inhibition of cyclooxygenase-2 ameliorates the severity of pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G1166-1174
- Brady M, Bhatia M, Christmas S, Boyd MT, Neoptolemos JP, Slavin J. Expression of the chemokines MCP-1/JE and cytokine-induced neutrophil chemoattractant in early acute pancreatitis. *Pancreas* 2002; 25: 260-269
- Clemons AP, Holstein DM, Galli A, Saunders C. Cerulein-induced acute pancreatitis in the rat is significantly ameliorated by treatment with MEK1/2 inhibitors U0126 and PD98059. *Pancreas* 2002; 25: 251-259
- Hartwig W, Carter EA, Jimenez RE, Jones R, Fischman AJ, Fernandez-Del Castillo C, Warshaw AL. Neutrophil metabolic activity but not neutrophil sequestration reflects the development of pancreatitis-associated lung injury. *Crit Care Med* 2002; 30: 2075-2082
- Mikami Y, Takeda K, Shibuya K, Qiu-Feng H, Egawa S, Sunamura M, Matsuno S. Peritoneal inflammatory cells in acute pancreatitis: Relationship of infiltration dynamics and cytokine production with severity of illness. *Surgery* 2002; 132: 86-92
- Cassatella MA. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. *Immunol Today* 1995; 16: 21-26
- 倪泉兴, 张姐, 张群华, 张延龄, 向阳, 郑颂国, 罗建民. 生长抑素和生长激素联合防治急性坏死性胰腺炎损伤的研究. 中华实验外科杂志 1998; 15: 404-406
- Ogawa M. Acute pancreatitis and cytokines: "second attack" by septic complication leads to organ failure. *Pancreas* 1998;

- 16: 312-315
- 40 Hughes CB, Gaber LW, Mohey el-Din AB, Grewal HP, Kotb M, Mann L, Gaber AO. Inhibition of TNF alpha improves survival in an experimental model of acute pancreatitis. *American Surgeon* 1996; 62: 8-13
- 41 Klar E, Messmer K, Warshaw AL, Herfarth C. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *Br J Surg* 1990; 77: 1205-1210
- 42 Persidskii IuV, Kudriavets IuI, Barshtein IuA. The action of tumor necrosis factor on the microvascular endothelium and its role in the morphological changes in the internal organs. *Biull Eksp Biol Med* 1991; 111: 294-297
- 43 张群华, 蔡端, 吴树强, 姜永峰, 侯兰娣, 张延龄. 急性坏死性胰腺炎大鼠的炎症介质变化和生长抑素的作用. *中华医学杂志* 1997; 77: 355-358
- 44 Pohlman TH, Stanness KA, Beatty PG, Ochs HD, Harlan JM. An endothelial cell surface factor(s) induced in vitro by lipopolysaccharide, interleukin 1, and tumor necrosis factor-alpha increases neutrophil adherence by a CDw 18-dependent mechanism. *J Immunol* 1986; 136: 4548-4553
- 45 Norman JG, Franz MG, Fink GS, Messina J, Fabri PJ, Gower WR, Carey LC. Decreased mortality of severe acute pancreatitis after proximal cytokine blockade. *Ann Surg* 1995; 221: 625-631
- 46 Norman JG, Fink G, Franz M, Guffey J, Carter G, Davison B, Sexton C, Glaccum M. Active interleukin-1 receptor required for maximal progression of acute pancreatitis. *Ann Surg* 1996; 223: 163-169
- 47 Fink G, Yang J, Carter G, Norman J. Acute pancreatitis-induced enzyme release and necrosis are attenuated by IL-1 antagonism through an indirect mechanism. *J Surg Res* 1997; 67: 94-97
- 48 Kusske AM, Rongione AJ, Reber HA. Cytokines and acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 639-642
- 49 Lentz SR, Tsiang M, Sadler JE. Regulation of thrombomodulin by tumor necrosis factor-alpha: comparison of transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *Blood* 1991; 77: 542-550
- 50 Gross V, Andreesen R, Lieser HG, Ceska M, Lehl E, Lausen M, Farthmann EH, Scholmerich J. Interleukin-8 and neutrophil activation in acute pancreatitis. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 200-203
- 51 Kimura Y, Torimura T, Ueno T, Inuzuka S, Tanikawa K. Transforming growth factor beta 1, extracellular matrix, and inflammatory cells in wound repair using a closed duodenal loop pancreatitis model rat. Immunohistochemical study. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 707-714
- 52 Konturek PC, Dembinski A, Warzecha Z, Ceranowicz P, Konturek SJ, Stachura J, Hahn EG. Expression of transforming growth factor-beta 1 and epidermal growth factor in caerulein-induced pancreatitis in rat. *J Physiol Pharmacol* 1997; 48: 59-72
- 53 Pfeilschifter J, Muhl H, Pignat W, Marki F, van den Bosch H. Cytokine regulation of group II phospholipase A2 expression in glomerular mesangial cells. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: S7-S9
- 54 Fink MP. Phospholipases A2: potential mediators of the systemic inflammatory response syndrome and the multiple organ dysfunction syndrome. *Critical Care Medicine* 1993; 21: 957-959
- 55 Makela A, Sternby B, Kuusi T, Puolakkainen P, Schroder T. Phospholipase A2 activity and concentration in several body fluids in patients with acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 944-950
- 56 Mirkovic D. The role of phospholipase A₂ in the pathogenesis of respiratory damage in hemorrhagic necrotizing pancreatitis-assessment of a new experimental model. *Vojnosanit Pregl* 2000; 57: 625-633
- 57 Nevalainen TJ, Haapamaki MM, Gronroos JM. Roles of secretory phospholipases A(2) in inflammatory diseases and trauma. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1488: 83-90
- 58 Mao E, Zhang S, Han T. Pancreatic ischemia: a continuous injury factor in acute necrotic pancreatitis. *Zhonghua Waike Zazhi* 1997; 35: 150-152
- 59 王昆华, 廖吉勋, 李达科, 廖祥伟, 秦明和. 急性胰腺炎大鼠不同途径灌注改善微循环药物后血浆血栓素A₂、前列腺素的变化. *中华实验外科杂志* 1998; 15: 396-398
- 60 周新泽, 毛勤生, 陈玉泉, 沈洪熏. 大鼠急性胰腺炎病理学特征与氧自由基变化的关系. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 108-109
- 61 Gong S, Ai Z, Zhou Y. Protective effects of prostacyclin on acute necrotizing pancreatitis and its renal damage in rats. *Zhonghua Waike Zazhi* 1995; 33: 197-200
- 62 孙春亮, 黎介寿, 朱维铭, 汪俊军. 前列腺素E₁对胰腺炎大鼠胰腺血流的影响. *中国危重病急救医学* 1998; 10: 154-157
- 63 谷俊朝, 秦兆寅, 王宇. 实验性大鼠急性坏死性胰腺炎合并肺损害TXA-2, PGI-2的变化. *世界华人消化杂志* 1999; 7: 275
- 64 Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol* 2000; 190: 117-125
- 65 Kingsnorth AN. Platelet-activating factor. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 28-31
- 66 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
- 67 Roudebush WE, Wild MD, Maguire EH. Expression of the platelet-activating factor receptor in human spermatozoa: differences in messenger ribonucleic acid content and protein distribution between normal and abnormal spermatozoa. *Fertil Steril* 2000; 73: 967-971
- 68 Reinhardt JC, Cui X, Roudebush WE. Immunofluorescent evidence of the platelet-activating factor receptor on human spermatozoa. *Fertil Steril* 1999; 71: 941-942
- 69 Sandoval D, Gukovskaya A, Reavey P, Gukovsky S, Sisk A, Braquet P, Pandolfi SJ, Poucell-Hatton S. The role of neutrophils and platelet activating factor in mediating experimental pancreatitis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1081-1091
- 70 雷若庆, 张圣道. 全身炎症反应在急性胰腺炎发病机理中的意义. *中华肝胆外科杂志* 2000; 6: 76-77
- 71 Ji Z, Wang B, Li S. The role of platelet activating factor in pathogenesis of acute pancreatitis in dogs. *Zhonghua Waike Zazhi* 1997; 35: 108-110
- 72 McKay CJ, Curran F, Sharples C, Baxter JN, Imrie CW. Prospective placebo-controlled randomized trial of lexipafant in predicted severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1997; 84: 1239-1243
- 73 李永渝, 高占峰. 急性胰腺炎与核因子-κB. *世界华人消化杂志* 2001; 9: 420-421
- 74 Suk K, Yeou Kim S, Kim H. Regulation of IL-18 production by IFN gamma and PGE2 in mouse microglial cells: involvement of NF-κB pathway in the regulatory processes. *Immunol Lett* 2001; 77: 79-85
- 75 Izumi T, Saito Y, Kishimoto I, Harada M, Kuwahara K, Hamanaka I, Takahashi N, Kawakami R, Li Y, Takemura G, Fujiwara H, Garbers DL, Mochizuki S, Nakao K. Blockade of the natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A inhibits NF-kappaB activation and alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest* 2001; 108: 203-213
- 76 Antonelli A, Bianchi M, Crinelli R, Gentilini L, Magnani M. Modulation of ICAM-1 expression in ECV304 cells by macrophage-released cytokines. *Blood Cells Mol Dis* 2001; 27: 978-991
- 77 Ginis I, Jaiswal R, Klimanis D, Liu J, Greenspon J, Hallenbeck JM. TNF-alpha-induced tolerance to ischemic injury involves differential control of NF-kappaB transactivation: the role of NF-kappaB association with p300 adaptor. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 142-152
- 78 Wright G, Singh IS, Hasday JD, Farrance IK, Hall G, Cross AS, Rogers TB. Endotoxin stress-response in cardiomyocytes: NF-kappaB activation and tumor necrosis factor-alpha expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H872-H879
- 79 Lakshminarayanan V, Lewallen M, Frangogiannis NG, Evans AJ, Wedin KE, Michael LH, Entman ML. Reactive oxygen intermediates induce monocyte chemotactic protein-1 in vascular endothelium after brief ischemia. *Am J Pathol* 2001; 159: 1301-1311

- 80 Moine P, McIntyre R, Schwartz MD, Kaneko D, Shenkar R, Le Tulzo Y, Moore EE, Abraham E. NF-kappaB regulatory mechanisms in alveolar macrophages from patients with acute respiratory distress syndrome. *Shock* 2000; 13: 85-91
- 81 Valen G, Yan ZQ, Hansson GK. Nuclear factor kappa-B and the heart. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 307-314
- 82 Omoya T, Shimizu I, Zhou Y, Okamura Y, Inoue H, Lu G, Itonaga M, Honda H, Nomura M, Ito S. Effects of idoxifene and estradiol on NF-kappaB activation in cultured rat hepatocytes undergoing oxidative stress. *Liver* 2001; 21: 183-191
- 83 Shames BD, Barton HH, Reznikov LL, Cairns CB, Banerjee A, Harken AH, Meng X. Ischemia alone is sufficient to induce TNF-alpha mRNA and peptide in the myocardium. *Shock* 2002; 17: 114-119
- 84 Wang Z, Castresana MR, Detmer K, Newman WH. An IkappaB-alpha mutant inhibits cytokine gene expression and proliferation in human vascular smooth muscle cells. *J Surg Res* 2002; 102: 198-206
- 85 Theuer J, Dechend R, Muller DN, Park JK, Fiebler A, Barta P, Ganten D, Haller H, Dietz R, Luft FC. Angiotensin II induced inflammation in the kidney and in the heart of double transgenic rats. *BMC Cardiovasc Disord* 2002; 2: 3
- 86 Satoh A, Shimosegawa T, Fujita M, Kimura K, Masamune A, Koizumi M, Toyota T. Inhibition of nuclear factor-kappaB activation improves the survival of rats with taurocholate pancreatitis. *Gut* 1999; 44: 253-258
- 87 Roebuck KA, Finnegan A. Regulation of intercellular adhesion molecule-1 (CD54) gene expression. *J Leukoc Biol* 1999; 66: 876-888
- 88 Windsor JA, Fearon KC, Ross JA, Barclay GR, Smyth E, Poxton I, Garden OJ, Carter DC. Role of serum endotoxin and antiendotoxin core antibody levels in predicting the development of multiple organ failure in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80: 1042-1046
- 89 段伟宏, 闫慧明, 蔺春芳, 吴永嘉, 张翔. 急性坏死性胰腺炎时肾功能障碍机制的探讨. *山西医药杂志* 1998; 27: 22-23
- 90 Scott P, Bruce C, Schofield D, Shiel N, Braganza JM, McCloy RF. Vitamin C status in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80: 750-754
- 91 罗军, 叶德存. 急性胰腺炎大鼠肝、肾超微结构的改变及其与氧自由基的关系. *中华实验外科杂志* 1995; 12: 133-134
- 92 Werner J, Rivera J, Fernandez-del Castillo C, Lewandrowski K, Adrie C, Rattner DW, Warshaw AL. Differing roles of nitric oxide in the pathogenesis of acute edematous versus necrotizing pancreatitis. *Surgery* 1997; 121: 23-30
- 93 Molero X, Guarner F, Salas A, Mourelle M, Puig V, Malagelada JR. Nitric oxide modulates pancreatic basal secretion and response to cerulein in the rat: effects in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1855-1862
- 94 Tome LA, Yu L, de Castro I, Campos SB, Seguro AC. Beneficial and harmful effects of L-arginine on renal ischaemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1139-1145
- 95 Lieberthal W. Biology of ischemic and toxic renal tubular cell injury: role of nitric oxide and the inflammatory response. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 289-295
- 96 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
- 97 程国祚, 张建新, 李龙, 瞿建国, 王旭青. 急性坏死性胰腺炎大鼠肾损害与肾微循环的动态变化. *肝胆外科杂志* 2002; 10: 310-312
- 98 严燕国, 艾中立, 刘志苏, 徐睿. 当归注射液对急性出血坏死性胰腺炎合并肾功能损害的保护作用. *中国普通外科杂志* 2000; 9: 228-230
- 99 Greenstein RJ, Krakoff LR, Felton K. Activation of the renin system in acute pancreatitis. *Am J Med* 1987; 82: 401-404
- 100 Nishiwaki H, Ko I, Hiura A, Ha SS, Satake K, Sowa M. Renal microcirculation in experimental acute pancreatitis of dogs. *Ren Fail* 1993; 15: 27-31
- 101 Hietaranta A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Sainio V, Haapiainen R, Peuravuori H, Kivilaakso E, Nevalainen T. Extracellular phospholipases A2 in relation to systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and systemic complications in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 1999; 18: 385-391
- 102 殷保兵, 蔡端, 张延龄. 重症急性胰腺炎的肾功能障碍. *中国实用外科杂志* 2002; 22: 622
- 103 Marshall JB. Acute pancreatitis. A review with an emphasis on new developments. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1185-1198
- 104 梁玉凤, 傅惠芳. 血液透析在治疗重症急性胰腺炎合并急性肾衰中的应用. *广东医学* 2004; 25: 686-687
- 105 Correa P, Miller MJ. Carcinogenesis, apoptosis and cell proliferation. *Br Med Bull* 1998; 54: 151-162
- 106 Kaiser AM, Saluja AK, Sengupta A, Saluja M, Steer ML. Relationship between severity, necrosis, and apoptosis in five models of experimental acute pancreatitis. *Am J Physiol* 1995; 269: C1295-C1304
- 107 Fu K, Sarras MP Jr, De Lisle RC, Andrews GK. Regulation of mouse pancreatitis-associated protein-I gene expression during caerulein-induced acute pancreatitis. *Digestion* 1996; 57: 333-340
- 108 Fink GW, Norman JG. Intrapancreatic interleukin-1beta gene expression by specific leukocyte populations during acute pancreatitis. *J Surg Res* 1996; 63: 369-373
- 109 Norman JG, Fink GW, Franz MG. Acute pancreatitis induces intrapancreatic tumor necrosis factor gene expression. *Arch Surg* 1995; 130: 966-970

电编 张敏 编辑 菅鑫妍 审读 张海宁