

# 重症急性胰腺炎并发胰性脑病的发病机制

张喜平, 田 华

张喜平, 杭州市第一人民医院普外科 浙江省杭州市 310006  
田 华, 浙江大学医学院附属第二医院普外科 浙江省杭州市 310009  
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.2003123B134  
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@yahoo.com  
电话: 0571-87065701  
收稿日期: 2005-09-21 接受日期: 2005-09-30

## 摘要

胰性脑病(pancreatic encephalopathy, PE)是重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病程中的严重并发症, 其发病机制尚未完全明确, 阐明引起和加剧PE的各种因素对有效防治PE具有重要意义. 目前认为PE的发病机理与以下几方面因素有关: 胰酶激活; 细胞因子、氧自由基的过度释放; 血流动力学紊乱导致微循环障碍; ET-1/NO比值失调; 低氧血症; 细菌感染; 水、电解质紊乱及VitB1缺乏等, 上述因素可参与PE的发病过程. 我们对PE上述发病机制研究进行阐述.

**关键词:** 胰性脑病; 重症急性胰腺炎; 发病机制

张喜平, 田华. 重症急性胰腺炎并发胰性脑病的发病机制. 世界华人消化杂志 2005;13(22):2667-2671

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2667.asp>

## 0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)伴有中枢神经系统症状且在病程早期出现的被认为是胰性脑病(pancreatic encephalopathy, PE), 在病程后期甚至恢复期发生的相同症状表现, 且与禁食和输液未补充维生素B1(vitB1)有关的称韦尼克脑病(wernicke encephalopathy, WE), 亦称为迟发性胰性脑病<sup>[1-2]</sup>. PE目前尚无特异性检查方法和统一的诊断标准. 通常根据临床症状及急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病史诊断<sup>[3]</sup>. 主要表现为定向力障碍、烦躁、妄想、幻觉、意识不清或反应迟钝、表情淡漠、抑郁等神经精神症状, 病理检查可观察到脑神经细胞发生弥漫性脱髓鞘病变, 在MRI影像学仅表现为程度不同的白质信号的异常<sup>[4]</sup>, 以往认为可能与SAP时血液中胰酶作用有关, 故亦称酶性脑病<sup>[5]</sup>. 目前SAP的治愈率虽已明显提高<sup>[6]</sup>, 但临床上SAP并发PE仍占同期患者的18.2%<sup>[7]</sup>, 且死亡率高达67.0%<sup>[1, 7]</sup>, 因此是SAP常见的致死原因之一. SAP并发PE时脑组织的病理改变为神经细胞中毒

性水肿, 出血灶、软化灶等<sup>[8]</sup>. 近来研究发现SAP患者伴发PE的发病机理有多种, 单一因素都难以全面解释<sup>[9, 10]</sup>. 李海民 *et al*<sup>[3]</sup>推测脂肪酶与磷脂酶A2 (PLA2)可引起中枢神经系统结构破坏, 是引起PE的病理基础, 而其他因素如低钠、低磷、低氧血症、氮质血症、血糖紊乱以及感染等则可能是发病的诱因. 部分脑组织病变严重的病例可能直接表现出PE<sup>[3]</sup>. 近年来国内外学者对PE的报道日见增多<sup>[11]</sup>, 但其发病机制仍然不完全清楚, 阐明PE的发生机制和各种诱发因素, 仍然是指导临床有效防治PE的关键. 我们就PE的发病机制相关研究进展进行综述.

## 1 胰酶激活

大脑毛细血管内皮细胞间的紧密连接为主的特殊结构-血脑屏障对脑发挥着屏障保护作用. SAP时大量胰酶(包括胰蛋白酶、弹力蛋白酶、脂肪酶及PLA2等)进入血循环中, 其中PLA2最为重要<sup>[12]</sup>. 激活后的PLA2能将脑磷脂和卵磷脂转变成溶血脑磷脂和溶血卵磷脂, 后者具有高度的细胞毒性, 能溶解细胞膜上磷脂结构, 水解线粒体, 导致脑细胞代谢障碍、水肿<sup>[13-16]</sup>, 引起通透性改变而造成脱髓鞘损害<sup>[16]</sup>, 破坏血脑屏障的完整性. 内毒素中的脂多糖引起血脑屏障的通透性增加, 溶血卵磷脂可与之存在叠加效应<sup>[17-18]</sup>. PLA2自身具有强烈的嗜神经性, 可直接作用于脑细胞的磷脂层, 产生脑细胞水肿、局灶性出血坏死, 并引起神经纤维严重的脱髓鞘改变<sup>[19, 20]</sup>及神经细胞继发细胞代谢障碍, 从而出现各种神经精神症状. PLA2还可破坏乙酰胆碱囊泡而抑制其释放, 影响神经肌肉传导, 导致PE的发生<sup>[1]</sup>, 这是多数学者普遍认可的胰性脑病发病机制<sup>[15]</sup>.

有研究证实SAP大鼠血清淀粉酶、PLA2及脑组织中PLA2明显高于假手术组, PLA2通过通透性升高的血脑屏障进入脑组织并引起脑组织的病理改变, 表现为脑膜血管扩张出血, 脑内微血管充血, 脑膜、脑实质细胞可见炎性细胞浸润, 细胞间隙增宽. PLA2抑制剂依地钙酸钠, 可显著降低脑组织中PLA2的水平, 减轻脑组织的损害<sup>[15]</sup>. 血脑屏障的通透性增加, 也可导致血液中致敏的T细胞进入脑实质引起中枢神经系统产生脱髓鞘病变<sup>[19]</sup>. 溶血卵磷脂提高胰腺炎大鼠血脑屏障通透性的机制可能主要与SAP时血脑屏障紧密连接处的破坏有关, 此与毛细血管内皮细胞间紧密连接的不均匀分布特点一致. 溶血卵磷脂对胰腺炎大鼠脑损害效

应的病理基础是脱髓鞘病变,脱髓鞘病变表现为神经冲动传导发生紊乱<sup>[16]</sup>。神经冲动传导的变慢、紊乱、泛化在一定程度上解释了PE患者产生神经精神症状的原因<sup>[16]</sup>。

## 2 细胞因子

正常情况下细胞因子在体内的浓度非常低,受到外界刺激后其在短期内迅速增加。细胞因子与脏器细胞受体结合发挥生物学效应,同时又可与循环的可溶性受体结合再次引发细胞因子过度释放。SAP伴发中毒样症状与细胞因子过度产生引起脏器和功能损害密切相关<sup>[21]</sup>。研究发现SAP早期细胞因子升高,继发内毒素血症后,细胞因子进一步增高,产生瀑布效应,引起脏器功能损害<sup>[22]</sup>。参与的细胞因子主要有TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ <sup>[14, 23-31]</sup>,PE与细胞因子关系尚未非常清楚,可能与TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6等炎性细胞因子有关,上述细胞因子促使血脑屏障通透性增加,从而破坏血脑屏障<sup>[14, 32]</sup>。研究还证实TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 参与和促进了SAP脑损害的发生和发展<sup>[33]</sup>。脑缺氧、缺血可引起神经元中TNF- $\alpha$  mRNA升高,脑脊液中TNF- $\alpha$ 浓度显著高于血浆浓度进一步加重脑组织损伤。Farkas *et al*<sup>[14]</sup>研究发现,血清TNF- $\alpha$ 和IL-6水平在PE患者大脑中的不同区域均显著增高。国内研究<sup>[34]</sup>发现TNF- $\alpha$ 在PE动物模型的脑脊液中显著升高,TNF- $\alpha$ 介导脑组织损害的作用机制<sup>[35-38]</sup>可能与以下几个方面有关:(1)TNF- $\alpha$ 可刺激PLA2的分化,也可直接激活PLA2;(2)TNF- $\alpha$ 可激活白细胞并导致白细胞积聚,激活的白细胞可释放增强毛细血管通透性的炎性介质,炎性介质又可正反馈促进TNF- $\alpha$ 等细胞因子产生,从而形成“瀑布”样级联反应;(3)TNF- $\alpha$ 既可直接诱导血管内皮细胞的通透性增加,也可间接通过白细胞发挥作用;(4)TNF- $\alpha$ 对血管内皮的黏附分子如ELAM-1和ICAM-1有向上调节作用,黏附分子向上调节可促进白细胞的黏附和收缩,造成毛细血管渗漏和组织损害;(5)TNF- $\alpha$ 介导髓鞘的炎性损伤,刺激免疫细胞活化,造成对髓鞘的破坏,也可直接对髓鞘产生毒性破坏作用;(6)刺激血小板活化因子(PAF)生成,促使血小板聚集及释放反应,诱导脑微血管血栓形成及内皮细胞的破坏。因而细胞因子在PE的发生中起着重要的作用。TNF- $\alpha$ 抗体能减轻SAP大鼠的脑损害,进一步证实TNF- $\alpha$ 在PE病情发展中具有重要作用<sup>[23]</sup>。

## 3 血流动力学紊乱

血流动力学紊乱在PE发病机制中起着重要的作用。SAP时产生的大量坏死组织毒素、各种胰酶入血,激活体内激肽、凝血、补体等系统,严重影响血流动力学的稳定,对微循环影响更加明显。胰腺在缺血、缺氧

情况下可分泌心肌抑制因子<sup>[39]</sup>,致使心肌泵血功能下降<sup>[40]</sup>,加剧了组织器官的灌注不足;SAP引发的血性腹水时导致大量蛋白质渗入腹腔一方面导致膈肌活动减弱,同时血浆胶体渗透压下降引起肺间质水肿,造成肺通、换气功能障碍,加重机体缺氧;大量液体进入第三间隙<sup>[41]</sup>,有效循环容量不足,严重干扰血流动力学的稳定,引起脑组织微循环障碍和缺血、缺氧<sup>[32]</sup>;频繁呕吐及后腹膜及网膜组织的广泛水肿,亦是加重休克的原因之一。以上多因素作用导致脑组织缺血、缺氧、微循环障碍,最终形成恶性循环,引起不可逆性中枢神经损害及多器官功能衰竭甚至导致死亡<sup>[8]</sup>。坏死胰腺组织得不到充分引流或引流不畅,导致胰腺及胰周感染并加重毒素及酶的吸收,同时前列腺素、组织胺等血管活性物质的释放,使脑组织的血灌注量明显减少,均促进了PE的发生<sup>[42]</sup>。

## 4 ET-1/NO

内皮素-1(ET-1)是目前体内最强的血管收缩因子<sup>[43]</sup>,脑血管持续痉挛造成脑血流严重下降。NO是主要的内皮细胞依赖性舒血管物质,具有强烈的血管舒张作用及抗血小板聚集、黏附功能。生理状态下ET-1和NO之间存在负反馈调节作用,ET-1通过 $\beta$ 受体促进NO释放,而NO则经过cGMP途径抑制ET-1产生。正常状态下,ET-1与NO的合成与释放处于动态平衡,其比值水平相对稳定以维持脑血流恒定<sup>[44]</sup>。SAP时ET-1、NO水平增加,ET-1/NO比值的失衡导致SAP全身血循环紊乱<sup>[45]</sup>。目前证实血清ET-1/NO比值显著升高与脑水肿、血脑屏障损伤程度及脑细胞凋亡呈正相关<sup>[46]</sup>。其机制有待进一步研究。

## 5 氧自由基与PLA2的协同作用

氧自由基在SAP伴发脑组织损害发病机理中可能起重要作用<sup>[47]</sup>。研究发现SAP大鼠脑间质及神经细胞肿胀随时间延长而加重,并出现髓鞘变性改变。大鼠血浆及脑组织SOD(超氧化物歧化酶)活性降低,PLA2及MDA(丙二醛)活性则增高,表明胰腺产生PLA2及MDA入血后通过血脑屏障积聚脑组织,而使脑组织逐渐产生水肿、出血及脱髓鞘改变;脑组织氧自由基(OFR)清除剂SOD活性下降证明SAP引发的血浆PLA2及MDA活性升高及其协同作用参与PE的发生发展<sup>[48]</sup>。OFR代谢产物MDA含量及PLA2活性增高是引起PE的可能机制<sup>[33]</sup>。SAP脑组织中OFR代谢产物MDA增高的可能机制:(1)胰酶可激活黄嘌呤氧化酶,后者催化次黄嘌呤而产生OFR,透过血脑屏障而损害脑组织;(2)胆汁酸是PLA2前身物的激活因子,胆源性胰腺炎时胆汁反流入胰管可激活PLA2,逸出PLA2循门脉系统达肝肺脑等重要器官破坏脑细胞膜上磷脂层,脑细胞功能降

低,引起意识障碍;(3)PLA<sub>2</sub>、炎性介质和损伤的血管内皮细胞均可活化血小板,释放OFR。(4)PE晚期随多系统器官功能衰竭(MOSF)的发生,脑组织进一步破坏并继发微血管血栓形成,加剧脑组织缺氧,产生的OFR加重脑损害<sup>[49-53]</sup>。

## 6 谷氨酰胺

SAP患者体内产生的PLA<sub>2</sub>可造成肺表面活性物质破坏,肺泡表面张力增高,肺顺应性降低,形成肺水肿、肺不张,V/Q比值降低,通、换气障碍最终导致脑细胞功能障碍并诱发神经精神症状<sup>[54]</sup>。低氧血症严重者可导致微循环障碍造成组织缺血。两者进一步加剧脑组织缺血低氧,脑功能受损。SAP时的低氧血症和大量液体丧失,激活肾素-血管紧张素系统亦在PE的发生、发展过程中起重要的作用<sup>[55-57]</sup>。临床统计显示SAP发病48 h内有58%的患者出现动脉低氧血症,可能与SAP患者肺泡表面活性物质大量破坏有关,通、换气障碍最终诱发低氧血症,引起脑细胞代谢紊乱和脑水肿的发生<sup>[54]</sup>。

## 7 继发细菌/真菌感染

SAP患者后期继发细菌和/或真菌感染。各种病原体、毒素和抗原抗体聚合物可激活肾上腺髓质系统、补体系统、激肽系统、凝血及纤溶系统等,产生各种血管活性物质,后腹膜坏死组织吸收、腹腔感染、肺部感染和/或霉菌感染引起的毒、败血症<sup>[32]</sup>,发生感染性休克和多脏器功能障碍<sup>[58]</sup>。另一方面,病原体毒素可直接作用于脑细胞,损伤线粒体功能<sup>[59,60]</sup>,ATP合成减少,脑细胞代谢障碍,发生细胞性脑水肿。SAP患者长期应用大量广谱抗生素,造成肠道菌群失调;肠道功能紊乱、肝肾功能受损和患者免疫功能低下等因素使患者感染真菌的机率大大提高<sup>[61]</sup>,SAP后期的真菌性菌血症可造成中枢神经系统真菌感染也可能参与PE的发生。

## 8 水和电解质紊乱

SAP时常合并血液钠、镁、磷、钙、钾等电解质的降低,脑细胞易受水电解质和渗透压等变化的影响,导致脑细胞代谢障碍及脑水肿,产生颅内高压、脑膜刺激征等表现。Knochel *et al*<sup>[62]</sup>指出,低钠血症病人可产生脑水肿,重者发生脑疝,低钠血症合并低氧血症时病情则更为凶险,甚至死亡。Ayus *et al*<sup>[63]</sup>研究了53例低钠血症患者,发现无低氧血症的患者均痊愈,合并低氧血症的患者遗留不同程度的脑损害或死亡;另一方面,补充电解质剂量过大、速度过快亦可导致脑损伤。SAP时肝、肾功能障碍,钠、镁、磷、钙、钾等电解质紊乱以及低蛋白血症等可使脑细胞灌注不足,导致脑水肿及代谢障碍和脑细胞受损。胰腺坏死常继发胰岛细胞

功能障碍,胰岛素生成减少,血糖升高,渗透性利尿后期引起血容量减少致肾小球滤过率下降,尿糖排出障碍,使血糖进行性升高和血液高渗状态,引起神经功能障碍和昏迷<sup>[64]</sup>。

## 9 VitB<sub>1</sub>缺乏

韦尼克脑病(WE)多见于慢性酒精中毒,VitB<sub>1</sub>缺乏引起丘脑背棱和乳头体细胞功能损害,导致认知功能部分丧失。VitB<sub>1</sub>是硫胺系焦磷酸盐的前体,而焦磷酸盐是三羧酸循环中丙酮酸与 $\alpha$ -酮戊二酸和红细胞醇基转移酶的重要辅酶<sup>[65]</sup>。VitB<sub>1</sub>缺乏时转酮基酶活性下降,丙酮酸难以进入三羧循环氧化,血中丙酮酸含量增加,SAP患者补充大量葡萄糖的液体可降低丙酮酸脱氢酶的活性,血中丙酮酸的含量增加,大量丙酮酸滞留体内并经肾脏代谢,影响机体能量代谢和利用,可诱发神经症状的产生<sup>[2,66]</sup>。VitB<sub>1</sub>在体内不能合成且储存较少,容易缺乏。SAP患者长期禁食尤其手术后的较长时间禁食,容易忽视VitB<sub>1</sub>的补充,故极易产生WE的临床表现;此外,VitB<sub>1</sub>缺乏与内环境紊乱、细胞营养代谢障碍等也有联系<sup>[3]</sup>。

## 10 其他因素

全身性炎症反应(SIRS)期可能和存在的高脂血症、高糖或低糖血症引起的脑代谢障碍、氮质血症、手术应激状态等与早期PE也有关<sup>[44,67]</sup>。后期PE(感染期)可能与过早进食、疾病反弹、长期禁食、摄入不足、消耗导致全身各脏器功能代偿储备耗竭,内环境缓冲系统受损<sup>[44]</sup>,或继发性腹腔高压及并发大出血休克,导致低血容性脑损伤等有关。值得注意的是,随着胰腺炎的控制,胰腺肿胀消退,胰岛功能逐渐恢复,胰岛素治疗调整不及时导致低血糖,亦是诱发PE的重要因素之一<sup>[32,68]</sup>。

总之,引起PE的因素众多,单一因素难以解释PE病情演变过程的全貌,SAP并发PE是在胰酶引起大脑细胞脱髓鞘病理改变的基础上多种因素综合作用的结果。因此,对PE发病机制的分析要全面系统,充分了解其发病机制,积极消除各种诱因,对降低PE的发病率及死亡率,具有极其重要的意义。

## 11 参考文献

- 1 杨春生.急性胰腺炎并发脑病22例临床分析. 陕西医学杂志 2003; 32: 832
- 2 Chen L, Zhang X. Pancreatic encephalopathy and Wernicke encephalopathy. *Zhonghua Neike Zazhi* 2002; 41: 94-97
- 3 李海民, 窦科峰, 周景师, 高志清, 李开宗, 付由池. 急性胰腺炎并发胰性脑病26例分析. 临床外科杂志 2003; 11: 73-75
- 4 Boon P, de Reuck J, Achten E, de Bleecker J. Pancreatic encephalopathy. A case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1991; 93: 137-141
- 5 李子禹, 胡义利, 赵宜仁. 胰性脑病. 中华肝胆外科杂志 1999; 5:

- 142-143
- 6 Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, Esposito P, Pacelli L, Uomo G. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? *JOP* 2005; 6: 438-444
- 7 Ding X, Liu CA, Gong JP, Li SW. Pancreatic encephalopathy in 24 patients with severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2004; 3: 608-611
- 8 陈鹏, 刘文东, 赵兵, 丁红彬. 重症胰腺炎手术后并发胰性脑病的临床分析. 现代中西医结合杂志 2002; 11: 836c
- 9 Raraty MG, Murphy JA, McLoughlin E, Smith D, Criddle D, Sutton R. Mechanisms of acinar cell injury in acute pancreatitis. *Scand J Surg* 2005; 94: 89-96
- 10 Pandolfi SJ. Acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 538-543
- 11 Tsai HH, Hsieh CH, Liou CW, Chen SD, Huang CR, Chang WN. Encephalopathy and acute axonal sensorimotor polyneuropathy following acute pancreatitis: a case report and review of the literature. *Pancreas* 2005; 30: 285-287
- 12 Mayer JM, Raraty M, Slavin J, Kemppainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta A, Puolakkainen P, Beger HG, Neoptolemos JP. Severe acute pancreatitis is related to increased early urinary levels of the activation peptide of pancreatic phospholipase A(2). *Pancreatology* 2002; 2: 535-542
- 13 陈熹, 姚炬, 纪宗正, 吴涛. 急性坏死性胰腺炎大鼠脑组织中磷脂酶A2变化及对脑组织的影响. 陕西医学杂志 2002; 31: 771-772
- 14 Farkas G, Marton J, Nagy Z, Mandi Y, Takacs T, Deli MA, Abraham CS. Experimental acute pancreatitis results in increased blood-brain barrier permeability in the rat: a potential role for tumor necrosis factor and interleukin 6. *Neurosci Lett* 1998; 242: 147-150
- 15 Takeuchi H. Pancreatic encephalopathy. *Ryokibetsu Shokogun Shirizu* 2000; 30: 533-536
- 16 刘小丰, 钱祝银, 苗毅. 溶血卵磷脂对胰腺炎大鼠脑损害作用的实验研究. 中国现代普通外科进展 2004; 7: 341-342
- 17 邝芳, 王百忍, 鞠躬. 静脉注射脂多糖和小剂量肾上腺素后血脑屏障的开放. 第四军医大学学报 2000; 21: 83-85
- 18 Schmid B, Finnen MJ, Harwood JL, Jackson SK. Acylation of lysophosphatidylcholine plays a key role in the response of monocytes to lipopolysaccharide. *Eur J Biochem* 2003; 270: 2782-2788
- 19 Homma M, Suzuki H, Kusuhara H, Naito M, Tsuruo T, Sugiyama Y. High-affinity efflux transport system for glutathione conjugates on the luminal membrane of a mouse brain capillary endothelial cell line (MBEC4). *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 198-203
- 20 Homma M, Suzuki H, Kusuhara H, Naito M, Tsuruo T, Sugiyama Y. High-affinity efflux transport system for glutathione conjugates on the luminal membrane of a mouse brain capillary endothelial cell line (MBEC4). *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 198-203
- 21 Bhatia M, Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol* 2004; 202: 145-156
- 22 Douzinas EE, Tsidemiadou PD, Pitaridis MT, Andrianakis I, Bobota-Chloraki A, Katsouyanni K, Sfyras D, Malagari K, Roussos C. The regional production of cytokines and lactate in sepsis-related multiple organ failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 53-59
- 23 Yang YL, Li JP, Li KZ, Dou KF. Tumor necrosis factor alpha antibody prevents brain damage of rats with acute necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2898-2900
- 24 Jiang HL, Xue WJ, Li DQ, Yin AP, Xin X, Li CM, Gao JL. Influence of continuous veno-venous hemofiltration on the course of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4815-4821
- 25 Alsasser G, Antoniu B, Thayer SP, Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Degradation and inactivation of plasma tumor necrosis factor-alpha by pancreatic proteases in experimental acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5: 37-43
- 26 Rau B, Schilling MK, Beger HG. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. *Dig Dis* 2004; 22: 247-257
- 27 Jiang CF, Shiau YC, Ng KW, Tan SW. Serum interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein in early prediction of severity of acute pancreatitis. *J Chin Med Assoc* 2004; 67: 442-446
- 28 Naskalski JW, Kusnierz-Cabala B, Panek J, Kedra B. Poly-C specific ribonuclease activity correlates with increased concentrations of IL-6, IL-8 and sTNFR55/sTNFR75 in plasma of patients with acute pancreatitis. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 439-448
- 29 Pooran N, Indaram A, Singh P, Bank S. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 263-266
- 30 Yang ZH, Yang J, Wang YJ. Protective effect of continuous veno-venous hemofiltration on tissue and organ damage in patients with severe acute pancreatitis. *Zhongguo Weizhongbing Jijiu Yixue* 2004; 16: 232-234
- 31 Rau B, Paszkowski A, Lillich S, Baumgart K, Moller P, Beger HG. Differential effects of caspase-1/interleukin-1beta-converting enzyme on acinar cell necrosis and apoptosis in severe acute experimental pancreatitis. *Lab Invest* 2001; 81: 1001-1013
- 32 万赤丹, 熊炯斯, 刘涛, 周峰, 俞建雄, 王春友. 重症胰腺炎并发胰性脑病的临床分析. 腹部外科 2004; 17: 157-159
- 33 成俊, 周亚魁, 陈纪伟, 史海安. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ 在胰性脑病发病机制中的作用. 中国普通外科杂志 2002; 11: 142-145
- 34 李军成, 田斌, 陈易人, 俞秋兴, 吴浩荣. 大鼠急性胰腺炎急性期脑脊液肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和脑组织CD44表达. 中华消化杂志 2004; 24: 373-374
- 35 Riche FC, Cholley BP, Laisne MJ, Vicaut E, Panis YH, Lajeunie EJ, Boudiaf M, Valleur PD. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003; 133: 257-262
- 36 Nakae H, Endo S, Inoue Y, Fujino Y, Wakabayashi G, Inada K, Sato S. Matrix metalloproteinase-1 and cytokines in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2003; 26: 134-138
- 37 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
- 38 Heering P, Grabensee B, Brause M. Cytokine removal in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. *Kidney Blood Press Res* 2003; 26: 128-134
- 39 Tenenbein MS, Tenenbein M. Acute pancreatitis due to erythromycin overdose. *Pediatr Emerg Care* 2005; 21: 675-676
- 40 Ates F, Kosar F, Aksoy Y, Yildrm B, Sahin I, Hilmioglu F. QT interval analysis in patients with acute biliary pancreatitis. *Pancreas* 2005; 31: 238-241
- 41 Chen CH, Lu MY, Lin KH, Lin DT, Peng SF, Jou ST. Ureteral obstruction caused by L-asparaginase-induced pancreatitis in a child with acute lymphoblastic leukemia. *J Formos Med Assoc* 2004; 103: 380-384
- 42 汪谦, 李湘珏. SAP病人胰性脑病的研究进展. 中国实用外科杂志 2004; 24: 63-64
- 43 Andrzejewska A, Dlugosz JW. The endothelin-1 receptor antagonists ameliorate histology and ultrastructural alterations in the pancreas and decrease trypsinogen activation in severe taurocholate pancreatitis in rats. *Int J Exp Pathol* 2003; 84: 221-229
- 44 Liu X, Nakano I, Yamaguchi H, Ito T, Goto M, Koyanagi S, Kinjoh M, Nawata H. Protective effect of nitric oxide on development of acute pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2162-2169
- 45 Foitzik T, Faulhaber J, Hotz HG, Kirchengast M, Buhr HJ. Endothelin mediates local and systemic disease sequelae in severe experimental pancreatitis. *Pancreas* 2001; 22: 248-254
- 46 殷保兵, 马保金, 蔡端, 张群华, 任惠民, 张延龄. 生长抑素联合生长激素治疗对重症急性胰腺炎大鼠脑损伤的保护作用. 中华消化杂志 2004; 24: 271-272
- 47 Tadao M, Yuji O. Role of free radicals in the development of

- severe acute pancreatitis. *Nippon Rinsho* 2004; 62: 2015-2020
- 48 Shi C, Andersson R, Zhao X, Wang X. Potential role of reactive oxygen species in pancreatitis-associated multiple organ dysfunction. *Pancreatol* 2005; 5: 492-500
- 49 赵海平, 王万祥, 刘淑萍, 欧阳晓晖, 孔广忠, 杨成旺, 寿乃延. 实验性急性出血坏死性胰腺炎血浆及脑组织氧自由基与磷脂酶A<sub>2</sub>的关系及纳屈酮治疗作用. *内蒙古医学院学报* 2000;22:84
- 50 赵海平, 王万祥, 欧阳晓晖, 刘淑萍, 罗淑琴, 杨成旺, 寿乃延. 氧自由基对大鼠急性出血坏死性胰腺炎并发脑组织损害的作用. *肝胆胰外科杂志* 1999;11:77-78
- 51 赵海平, 王万祥, 刘淑萍, 罗淑琴, 杨成旺, 寿乃延. 磷脂酶A<sub>2</sub>对胰性脑病的作用. *中国病理生理杂志* 1998; 10: 254-256
- 52 赵海平, 王万祥, 刘淑萍, 罗淑琴, 杨成旺, 寿乃延. 急性出血坏死性胰腺炎大鼠胰腺组织结构改变与内毒素血症的关系及纳屈酮的治疗作用. *中国普外基础与临床杂志* 1998; 5: 326-327
- 53 赵海平, 王万祥, 刘淑萍, 欧阳晓晖, 孔广忠, 杨成旺, 寿乃延. 实验性急性出血坏死性胰腺炎胰腺组织学改变及其与氧自由基的关系. *内蒙古医学院学报* 1998; 20: 156
- 54 甄宗礼. 重症胰腺炎并发胰性脑病的临床分析. *中国现代外科学杂志* 2004; 5: 453
- 55 Leung PS. Local renin-angiotensin system in the pancreas: the significance of changes by chronic hypoxia and acute pancreatitis. *JOP* 2001; 2: 3-8
- 56 Leung PS, Carlsson PO. Tissue renin-angiotensin system: its expression, localization, regulation and potential role in the pancreas. *J Mol Endocrinol* 2001; 26: 155-164
- 57 Leung PS, Chan WP, Nobiling R. Regulated expression of pancreatic renin-angiotensin system in experimental pancreatitis. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 166: 121-128
- 58 Powell JJ, Miles R, Siriwardena AK. Antibiotic prophylaxis in the initial management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1998; 85: 582-587
- 59 Cotichia JM, Lessler MA, Ellison EC, Carey LC. Mitochondrial dysfunction induced by pancreatitis-associated ascitic fluid. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983; 172: 412-418
- 60 Moreno A, Quereda C, Moreno L, Perez-Elias MJ, Muriel A, Casado JL, Antela A, Dronda F, Navas E, Barcena R, Moreno S. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. *Antivir Ther* 2004; 9: 133-138
- 61 Hoerauf A, Hammer S, Muller-Myhsok B, Rupprecht H. Intra-abdominal Candida infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 1998; 26: 2010-2015
- 62 Knochel JP. Hypoxia is the cause of brain damage in hyponatremia. *JAMA* 1999; 281: 2342-2343
- 63 Ayus JC, Arieff AI. Chronic hyponatremic encephalopathy in postmenopausal women: association of therapies with morbidity and mortality. *JAMA* 1999; 281: 2299-2304
- 64 金世龙, 宋小文, 顾红光, 袁涛. 急性重症胰腺炎胰性脑病13例. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 721-722
- 65 Buerstatte CR, Behar KL, Novotny EJ, Lai JC. Brain regional development of the activity of alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex in the rat. *Brain Res Dev Brain Res* 2000; 125: 139-145
- 66 Buerstatte CR, Behar KL, Novotny EJ, Lai JC. Brain regional development of the activity of alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex in the rat. *Brain Res Dev Brain Res* 2000; 125: 139-145
- 67 张刚, 张肇达, 刘续宝, 胡伟明, 严律南, 蒋俊明. 急性胰腺炎并发胰性脑病17例分析. *中国普外基础与临床杂志* 1999; 6: 344-346
- 68 Tsai HH, Hsieh CH, Liou CW, Chen SD, Huang CR, Chang WN. Encephalopathy and acute axonal sensorimotor polyneuropathy following acute pancreatitis: a case report and review of the literature. *Pancreas* 2005; 30: 285-287

电编 李琪 编辑 管鑫妍 审读 张海宁

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

●消息●

## 第一届全国临床营养支持学术会议通知

**本刊讯** 经中华医学会外科学分会批准, “第十届全国临床营养支持学术会议”将于2006-05在上海召开。本次会议由中华医学会外科学分会营养支持学组主办、复旦大学附属中山医院承办, 主要内容为临床营养支持领域的基础和临床实践总结。现将征文要求通知如下:

### 1 征文要求

请将未公开发表的论文全文以及800字以内的中文摘要邮寄到上海市医学院路136号, 上海中山医院外科吴国豪收, 邮编: 200032; 同时请用Email将论文全文及摘要发送到prowugh@yahoo.com.cn, 注明上海中山医院外科吴国豪收。征文请自留底稿, 恕不退稿。

### 2 截稿日期

征文截止日期: 2006-03-15。

本次会议举行优秀论文评奖活动, 欢迎踊跃投稿。会议向正式代表颁布中华医学会继续教育学分。