

# 重症急性胰腺炎时肾损害的研究进展

王国品

## ■背景资料

肾是SAP最常受累的胰外器官之一,文献报道SAP并发肾损害高达53.9%,如进展为急性肾衰(ARF)则病死率高达50%。ARF是SAP独立的死亡危险因素。近年的研究表明,SAP肾损害与SAP时大量产生的细胞因子和炎症介质(IL-1, IL-6, IL-8, PAF, TNF, ET)等引起组织损伤和微循环障碍有关。

王国品,东南大学附属南京江北人民医院消化内科 江苏省南京市 210048

通讯作者: 王国品, 210048, 东南大学附属南京江北人民医院消化内科. yywgp@263.net

电话: 025-86086708

收稿日期: 2006-06-13 接受日期: 2006-06-30

## 摘要

肾是重症急性胰腺炎(SAP)最常受累的胰外器官之一,文献报道SAP并发肾损害高达53.9%,如进展为急性肾衰(ARF)则病死率高达50%。ARF是SAP独立的死亡危险因素。近年的研究表明,SAP肾损害与SAP时大量产生的细胞因子和炎症介质(IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, PAF, TNF, ET)等引起组织损伤和微循环障碍有关。SAP时肾及肾周间隙可出现包括肾周脂肪线等影像学异常,以及明显的肾组织学变化。细胞因子和炎症介质拮抗剂的应用是防治SAP肾损害的新进展。

**关键词:** 胰腺炎; 肾损害; 发病机制; 影像学; 病理组织学; 治疗

王国品. 重症急性胰腺炎时肾损害的研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(25):2542-2545

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2542.asp>

## 0 引言

重症急性胰腺炎(SAP)是指急性胰腺炎(AP)伴有其他器官功能不全和(或)局部并发症。胰外器官的损伤甚至功能衰竭主要累及肺、肾、心、肝、脑、胃肠道等;局部并发症包括胰腺坏死、假性囊肿和脓肿。SAP预后凶险,最近文献报告的病死率仍在20%-30%<sup>[1]</sup>,并发肾、肺等胰外器官损害是SAP死亡的主要原因,如并发多器官衰竭,则病死率高达50%。

## 1 SAP时的肾损害

由于局部炎症的侵袭、毒素、胰酶、各种炎症介质和细胞因子的作用,使肾脏成为SAP时最常受累的胰外器官之一。文献报道SAP并发肾损害高达53.9%,并发急性肾衰(ARF)达23%,其病死率高达50%<sup>[2-3]</sup>。Ljutic *et al*<sup>[4]</sup>回顾性分析

了554例AP患者,并发ARF者的病死率达58%,且患者均具有较高的Ranson评分。Kes *et al*<sup>[5]</sup>研究了563例AP患者,14%发生ARF,其中68.4%的ARF发生前已有多器官衰竭,仅8.9%的ARF为首先发生衰竭的器官,ARF与AP的严重程度有关,需要肾替代疗法的ARF患者预后更差,ARF组的病死率达74.7%,而肾功能正常组的病死率仅7.4%。Company *et al*<sup>[6]</sup>的结果显示,SAP时ARF的发生率为35.8%,而死亡组的ARF发生率高达71.4%,存活组仅为19.5%。ARF是AP独立的死亡危险因素,其优势比(odds ratio, OR)为10( $P = 0.009$ ),而呼吸衰竭的OR为7.086( $P = 0.017$ )。

## 2 SAP肾损害的机制

SAP并发肾损害的机制尚未完全明了。肾脏的血供十分丰富,是SAP早期休克最易受累的靶器官。胰腺出血坏死、大量液体渗出、血容量锐减、血压下降,从而导致肾缺血、肾小球滤过率降低,临床出现少尿。另外,胰酶产生的蛋白分解产物,成为肾毒性物质,加重了肾功能障碍。过去,常从以下3个方面来解释SAP的肾损害<sup>[7-8]</sup>:(1)胰源性肾毒性,即胰蛋白酶活性肽释放酶-激肽系统的产物所致;(2)肾内血流动力学失控:Greenstein *et al*<sup>[8]</sup>认为,SAP患者的活性蛋白酶可显著激活肾素-血管紧张素系统,对肾血管系统强烈作用造成肾血管阻力增高,组织形态学的研究已证实,SAP时存在肾微循环障碍,而微循环障碍是导致胰腺炎症进展、出血坏死,以及胰外重要器官损害的病理生理基础<sup>[9]</sup>;(3)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。

实验研究表明,SAP早期即有细胞因子水平的升高和肠道屏障的损害,细胞因子通过损害肠道屏障引起肠源性细菌和内毒素移位;同时,肠源性细菌和内毒素移位又促进细胞因子的大量释放,加重肠黏膜屏障本身的损害,造成恶性循环,引起全身性炎症反应和多器官功能衰竭<sup>[10]</sup>。临床观察发现,AP患者74.6%有内毒素血症,患者血浆内毒素结合蛋白、内毒素受体

水平均升高, 而血浆内毒素抑制物水平却明显降低, 重症患者这一变化更为显著<sup>[11]</sup>. 近年来, 已经认识到SAP时大量产生的细胞因子和炎症介质在SAP肾损害中的重要作用<sup>[12-13]</sup>. SAP早期内毒素血症、细菌易位及其导致的体内单核巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞产生多种细胞因子和炎症介质, 如肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、血小板活化因子(PAF)、白细胞介素1(IL-1)、IL-6、IL-8、IL-10等, 引起全身性炎症反应及肾组织充血、水肿、肾小管上皮细胞坏死脱落. 同时, 内毒素又是内皮素(ET)最强烈的刺激剂, 大量产生的ET使肾动、静脉和直小血管强烈收缩, 是导致SAP肾损害的重要原因.

IL-1对SAP炎症反应具有放大和调节作用; IL-6主要参与脓毒症时机体的急性相反应, 包括发热、白细胞增多、血管通透性增加等, 其水平与AP的严重程度和并发症的发生率呈正相关<sup>[14]</sup>, 新的研究显示IL-6可用于并发症的早期评估<sup>[15]</sup>; IL-8通过其受体促使中性粒细胞黏附于内皮细胞, 对中性粒细胞产生强大的趋化性和激活作用, 产生氧自由基和各种酶类, 造成组织损伤. 尚能破坏血管内皮的完整性, 增加其通透性, SAP有并发症者IL-8水平明显高于无并发症者<sup>[16]</sup>; TNF- $\alpha$ 在SAP发展过程中起重要作用, 他可诱导IL-1 $\beta$ 和IL-6的产生, 并作用内皮细胞使其血栓调节蛋白活性降低, 加重肾缺血和形成血栓, 还能激活炎症细胞和NO与氧自由基释放, 直接造成肾组织损害. 目前已知PAF是SAP发生与发展过程中重要的炎症介质, 且与并发症的发生率和病死率有明显关系. PAF的大量释放及其直接和间接的系统性反应构成了全身性炎症反应综合征, 并造成了循环系统的功能障碍, 从而导致AP特征性的多器官功能衰竭<sup>[17]</sup>. 有实验表明, PAF参与肾和肝细胞的凋亡与坏死, 从而引起肝、肾的组织损伤<sup>[18]</sup>; ET是迄今发现的最强烈的血管收缩因子, 他在血中水平升高, 将强烈地收缩中、小动脉, 尤其是肾动、静脉. 目前, 已知肾小球、肾血管、近曲小管以及系膜细胞上都有高密度ET受体<sup>[19]</sup>, ET与这些受体结合将大大降低肾血流量, 造成肾脏缺血、坏死、功能障碍甚至衰竭. 血栓素A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)是强烈的血小板凝集剂和血管收缩剂, 可造成微循环障碍, 导致胰腺、肾脏缺血、坏死. 在大鼠SAP模型中研究显示, SAP时血浆及肾组织中TXA<sub>2</sub>水平明显增高, 与肾损害的严重程度密切相关, 且可被TXA<sub>2</sub>合成酶抑制剂ozagrel所阻断<sup>[20]</sup>.

SAP肾损害与肾小管细胞凋亡有关. Takase *et al*<sup>[21]</sup>研究发现, 在诱发实验性SAP 6 h后, SAP大鼠肾小管细胞出现凋亡, 将SAP大鼠产生的腹水注射到健康大鼠腹腔, 也导致肾小管细胞的凋亡. 内毒素和TNF- $\alpha$ 均可诱导肾小管细胞凋亡. 细胞凋亡是受基因调控的, *bcl-2*是重要的凋亡抑制基因, 而*bax*则促进细胞凋亡. 实验研究显示, SAP时*bax*在肾小球和肾小管的表达均明显上升, 且随病程延长而逐渐增高, *bcl-2/bax*比值逐渐下降, 细胞凋亡逐渐增加<sup>[22]</sup>. 因此, SAP时可能通过上调*bax*表达并下调*bcl-2*表达引起肾细胞凋亡, 从而导致肾损害.

### 3 SAP肾及肾周间隙的影像学改变

Mortelet *et al*<sup>[23]</sup>用螺旋CT研究了SAP患者肾及肾周的受累情况, 影像学的异常包括肾周脂肪线(stranding of perirenal fat)、肾周液体积聚、输尿管受侵、肾静脉血栓形成、肾实质异常等. 肾周脂肪线即肾周脂肪内明显衰减的线形或曲线形结构, 37例出现肾周脂肪线的患者中26例为双侧肾周受累. 肾周脂肪线的出现与胰腺炎严重程度相关<sup>[23]</sup>. 根据胰腺炎的严重程度(轻、中、重), 肾周脂肪线出现率在右侧分别为8.5%, 32.9%, 61.2%, 左侧分别为10.2%, 42.7%, 72.3%. 肾周和被膜下液体积聚在右侧分别为1.7%, 6.1%, 5.6%, 左侧分别为0, 6.1%, 11.1%. 肾血管异常包括肾静脉狭窄、肾周静脉曲张、肾静脉血栓形成. 由于弥漫炎症性病变对肾动脉形成的压力, 肾实质出现不对称强化. 肾集合系统异常主要见于大囊肿压迫致远端输尿管不全梗阻或近端输尿管被肾周囊肿包绕.

### 4 SAP肾损害的组织学改变

大体标本: 动物实验发现SAP大鼠肾明显充血、水肿, 伴有散在出血点<sup>[24]</sup>. 光镜检查: 肾小管细胞肿胀, 部分坏死, 肾小管内有大量管型形成. 从病变时间观察, SAP大鼠在术后24 h, 肾小管上皮水肿, 肾间质炎细胞浸润; 术后48 h可见肾小管上皮细胞肿胀、部分坏死, 肾小管内有大量管型形成. 电镜观察: 肾近曲小管线粒体肿胀、内嵴不清及空泡化, 次级溶酶体增多, 内质网扩张, 腔面大部分微绒毛因脱落而减少, 排列紊乱<sup>[25]</sup>. 进一步的研究发现, 在胰腺炎造模术后12 h肾脏肿胀, 表明点状出血; 术后48 h整个肾脏体积增大, 呈暗紫色. 光镜观察: 6 h肾小球未见明显改变, 肾近曲小管上皮细胞普遍呈明显

### ■ 创新盘点

关于SAP肾损害的研究资料不多. 本文较详细地阐述了SAP时肾损害的机制、肾及肾周影像学变化、病理组织学改变并指出SAP肾损害的防治重点是改善肾微循环、清除和抑制炎症介质和细胞因子.

### ■应用要点

本文对SAP肾损害的研究特别是SAP肾损害的防治研究有一定的指导意义,高渗盐水、生长抑素、炎症介质、细胞因子拮抗剂和清胰汤与大承气汤等中药汤剂对SAP肾损害有较好的防治作用。

的水样变性,胞质疏松,染色变浅,部分肾小管上皮细胞坏死、脱落,阻塞管腔;术后12 h,肾近曲小管上皮细胞变性、坏死、核固缩,胞质红染,部分肾小管管腔内可见蛋白管型;术后24 h,肾小球严重淤血,肾小管内充填红细胞管型,滤过膜受损。电镜观察:术后3和6 h可见肾小球毛细血管腔内血小板聚集、变形,伸出伪足,部分足细胞的足突局部融合;6 h还可见肾间质血管明显扩张充血,管腔内堵满红细胞及变形的血小板;12 h可见肾小球毛细血管腔内红细胞淤积,血小板变形圆化,伸出伪足,并黏附于血管内皮细胞,基底膜不均匀增厚;24 h可见肾小球毛细血管腔内更多的血小板聚集,此外还可见纤维素析出,基底膜局部增厚,间质血管内可见新鲜血栓形成<sup>[26]</sup>。

### 5 SAP肾损害的治疗

SAP时应积极防治肾损害的发生,避免使用一切可能引起肾实质损害的药物。临床上早期积极扩容是预防肾功能衰竭的重要措施之一。纠正水、电解质失衡,试用血管扩张剂,在补足血容量的前提下使用利尿剂等。高渗盐水可提高血容量、改善微循环和血液动力学、减轻血管内皮细胞肿胀、减少组织器官淤血水肿。Oreopoulos *et al*<sup>[27]</sup>的研究表明,高渗盐水能通过抑制巨噬细胞来调节促炎因子和抗炎因子之间的平衡,减轻SAP时的全身性炎症反应。一旦进展到肾功能衰竭,则血液净化是其主要的治疗手段,包括血液透析、腹膜透析、连续性动静脉血液滤过(CRRT)等,CRRT通透性和吸附能力强,可持续滤过和吸附各种中大分子的细胞因子和炎症介质,如TNF- $\alpha$ , IL-1, 心肌坏死因子、前列腺素、血栓素等。新近报道高容量的CRRT清除TNF- $\alpha$ 的作用强,能更有效的清除血液中的细胞因子和炎症介质<sup>[28]</sup>。

SAP并发器官功能障碍及死亡与早期的全身性炎症反应有关<sup>[29]</sup>,近年来,已经发现使用细胞因子和炎症介质的抑制剂治疗,能减轻胰腺病变的严重程度,降低并发症的发生率和病死率。如用抗TNF- $\alpha$ 抗体实施阻断能降低TNF- $\alpha$ 水平,减轻胰腺病变和胰腺炎的严重程度,降低实验动物的死亡率。临床与实验研究均显示,PAF的拮抗剂能明显降低SAP的全身性炎症反应以及SAP患者器官功能不全的发生率和病死率<sup>[30-31]</sup>。动物实验研究证实,ET受体拮抗剂能显著改善SAP大鼠的微循环、稳定毛细血管渗透

性、改善肾功能<sup>[32-33]</sup>。SAP时早期应用生长抑素有预防肾损害的作用,生长抑素治疗后SAP早期的内毒素、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6等水平明显减低,肾间质和肾小球出血水肿等病理变化减轻<sup>[24]</sup>。生长抑素和生长激素能明显降低SAP炎症介质的过度释放,减轻全身性炎症反应,抑制肾组织的炎症反应,对SAP肾损害有重要保护作用<sup>[34]</sup>;并能减少并发症,提高生存率<sup>[35]</sup>。

中药对SAP及其胰外器官损害有较好的防治作用。有文献报道生大黄在治疗急性胰腺炎时能抑制PAF, TNF- $\alpha$ , IL等多种细胞因子,并能抑制肠道的细菌易位<sup>[36]</sup>。清胰汤能促进肠道内毒素的排泄,减轻内毒素血症,抑制内毒素对全身器官、组织的损伤<sup>[37]</sup>。大承气汤和活血清胰汤具有通理攻下、活血化淤和清热解毒作用,能抑制胰酶活性和PAF的释放,减少有毒物质吸收,促进肠道功能恢复,改善器官微循环,对实验性SAP的胰外器官有保护作用<sup>[38]</sup>。

### 6 参考文献

- 1 Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, Imrie C, Tandon R. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl: S15-S39
- 2 Pitchumoni CS, Agarwal N, Jain NK. Systemic complications of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 597-606
- 3 葛海燕, 王敖川. 急性重症胰腺炎并发症的防治. *普外临床* 1994; 9: 295-297
- 4 Ljetic D, Piplovic-Vukovic T, Raos V, Andrews P. Acute renal failure as a complication of acute pancreatitis. *Ren Fail* 1996; 18: 629-633
- 5 Kes P, Vucicevic Z, Ratkovic-Gusic I, Fotivic A. Acute renal failure complicating severe acute pancreatitis. *Ren Fail* 1996; 18: 621-628
- 6 Company L, Saez J, Martinez J, Aparicio JR, Laveda R, Grino P, Perez-Mateo M. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatol* 2003; 3: 144-148
- 7 Marshall JB. Acute pancreatitis. A review with an emphasis on new developments. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1185-1198
- 8 Greenstein RJ, Krakoff LR, Felton K. Activation of the renin system in acute pancreatitis. *Am J Med* 1987; 82: 401-404
- 9 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
- 10 王代宏, 张训臣. 重症急性胰腺炎时细胞因子与肠源性细菌和内毒素移位的实验研究. *中国医师杂志* 2004; 6: 1051-1054
- 11 段美丽, 张淑文, 王宝恩. 急性胰腺炎患者并发MODS的机制探讨. *中华急诊医学杂志* 2005; 14: 222-224
- 12 Brady MS, Eckels DD, Lee F, Ree SY, Lee JS. Cytokine production by CD4+ T-cells responding to

- antigen presentation by melanoma cells. *Melanoma Res* 1999; 9: 173-180
- 13 Raraty MG, Neoptolemos JP. Compartments that cause the real damage in severe acute pancreatitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 141-142
- 14 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
- 15 Stimac D, Fistic E, Milic S, Bilic-Zulle L, Peric R. Prognostic values of IL-6, IL-8, and IL-10 in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 209-212
- 16 McKay C, Imrie CW, Baxter JN. Mononuclear phagocyte activation and acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 219: 32-36
- 17 Johnson CD. Platelet-activating factor and platelet-activating factor antagonists in acute pancreatitis. *Dig Surg* 1999; 16: 93-101
- 18 Andersson R, Wang X, Sun Z, Deng X, Soltesz V, Ihse I. Effect of a platelet-activating factor antagonist on pancreatitis-associated gut barrier dysfunction in rats. *Pancreas* 1998; 17: 107-119
- 19 王希倩. 内皮素与肾间质纤维化. 国外医学泌尿系统分册 2005; 25: 123-126
- 20 张彦荣, 李清怀. 血栓素A<sub>2</sub>、前列环素对重症急性胰腺炎并发肾损害的影响. 河北医科大学学报 2005; 26: 94-96
- 21 Takase K, Takeyama Y, Nishikawa J, Ueda T, Hori Y, Yamamoto M, Kuroda Y. Apoptotic cell death of renal tubules in experimental severe acute pancreatitis. *Surgery* 1999; 125: 411-420
- 22 朱明德, 方弛华, 史学深. 重症胰腺炎肾脏损伤中细胞凋亡相关基因的作用. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2103-2107
- 23 Morteale KJ, Mergo PJ, Taylor HM, Ernst MD, Ros PR. Renal and perirenal space involvement in acute pancreatitis: spiral CT findings. *Abdom Imaging* 2000; 25: 272-278
- 24 殷保兵, 蔡端, 张群华, 张延龄, 侯兰娣. 急性坏死性胰腺炎肾损伤的机制及早期生长抑素治疗后的影响. 肝胆胰外科杂志 1999; 11: 74-76
- 25 倪泉兴, 张群华, 蔡端, 向阳, 侯兰娣, 张延龄. 急性坏死性胰腺炎对心肾损伤的影响. 中华实验外科杂志 1999; 16: 212-213
- 26 王云帆, 李海燕, 王民, 陈瑞芬. 大鼠急性出血坏死性胰腺炎时肾损害的超微结构研究. 电子显微学报 2005; 24: 524-528
- 27 Oreopoulos GD, Bradwell S, Lu Z, Fan J, Khadaroo R, Marshall JC, Li YH, Rotstein OD. Synergistic induction of IL-10 by hypertonic saline solution and lipopolysaccharides in murine peritoneal macrophages. *Surgery* 2001; 130: 157-165
- 28 李振江, 徐月清, 王汉民, 陈威. HV-CRRT对胰腺炎合并急性肾衰患者血中TNF- $\alpha$ 的影响. 细胞与分子免疫学杂志 2003; 19: 373-375
- 29 Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multi-organ dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 738-744
- 30 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
- 31 Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, McMahon MJ, Neoptolemos JP, McKay C, Toh SK, Skaife P, Leeder PC, Wilson P, Larvin M, Curtis LD. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut* 2001; 48: 62-69
- 32 Forgacs B, Eibl G, Faulhaber J, Kahrau S, Buhr H, Foitzik T. Effect of fluid resuscitation with and without endothelin A receptor blockade on hemoconcentration and organ function in experimental pancreatitis. *Eur Surg Res* 2000; 32: 162-168
- 33 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
- 34 蔡端, 殷保兵, 张群华, 张延龄, 侯兰娣. 生长抑素和生长激素对急性坏死性胰腺炎肾损伤的保护作用. 肝胆胰外科杂志 1999; 11: 188-190
- 35 Wang S, Wu Q, Hu S, Xu J, Sun L, Song Y, Lu F. Surgical treatment of 52 patients with congenital coronary artery fistulas. *Chin Med J (Engl)* 2001; 114: 752-755
- 36 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: 717-717
- 37 兑丹华, 彭慈军, 高占峰, 李永渝. 清胰汤对香猪重症急性胰腺炎并发内毒素血症的防治研究. 遵义医学院学报 2004; 27: 343-346
- 38 韩恩昆, 吴咸中. 重型急性胰腺炎大鼠胰外器官损伤与大承气汤和活血清胰汤的保护作用. 中国中西医结合外科杂志 2004; 10: 185-188

## ■同行评价

SAP肾损害的研究不多, 本文题目明确, 内容合理, 条理清楚, 对指导SAP肾损害的研究有一定价值和意义。

电编 李琪 编辑 潘伯荣