

急性胰腺炎肠道屏障损害机制的研究进展

张喜平, 张宇

张喜平, 杭州市第一人民医院普外科 浙江省杭州市 310006
张宇, 浙江中医学院 浙江省杭州市 310053
浙江省中医药卫生科技计划项目, 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, 浙江省杭州市第一人民医院普外科.
zxp99688@vip.163.com
电话: 0571-87065701
收稿日期: 2005-11-23 接受日期: 2005-12-02

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是外科常见的急腹症, 发病迅速, 病情凶险, 而肠道黏膜屏障损伤及其介导的病理改变在其发病过程中起到了非常关键的作用. 当AP引起肠道屏障功能损伤时, 细菌或内毒素可经多途径发生移位, 造成肠道菌群移位(bacterial translocation, BT)和肠源性内毒素血症(gut origin endotoxaemia), 使胰腺组织继发感染, 进而启动全身炎症反应综合征(SIRS)并引起多器官功能障碍综合征(MODS). 研究发现, 微循环障碍、缺血再灌注损伤、炎症介质过度释放以及细胞凋亡等因素可能在肠道黏膜屏障功能损伤机制中起着重要作用, 我们将对这些方面的研究进展进行阐述.

关键词: 急性胰腺炎; 屏障损害

张喜平, 张宇. 急性胰腺炎肠道屏障损害机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(4):417-421
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/417.asp>

0 引言

近年来, 随着对全身炎症反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征(MODS)、细菌移位、肠源性感染等疾病的深入研究, 肠道的黏膜屏障功能逐渐被人们重视. 肠黏膜屏障在防止肠道内致病细菌、毒素等透过肠壁到达肠外, 保持机体内环境稳定等方面起到重要作用^[1-3]. 在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)引起肠黏膜屏障功能受损时, 肠黏膜通透性(intestinal permeability, IP)明显增高^[4-8], 细菌和内毒素移

位, 引起内皮细胞活化, 炎症介质和细胞因子释放, 启动SIRS并引起MODS^[9,10], 此过程又能进一步增加IP, 促使肠道中的细菌和内毒素不断侵入体内形成恶性循环; 另外, 当IP增高到一定程度时, 一些大分子物质如细菌、脂多糖即能穿越受损的肠黏膜向多脏器移位, 引起胰腺组织继发感染^[11-14], 进而成为AP患者死亡的主要原因^[15,16]. 由此可见, 肠道黏膜屏障损伤及其介导的病理改变在AP的发病过程中起到了非常关键的作用. 因此, 进行AP的肠道损害机制的研究进而采取相对应的防治措施, 对于危重患者和手术患者的预后具有重要的影响. 我们将对AP时肠道黏膜屏障损害机制的研究进展进行阐述.

1 微循环障碍和缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IR)

在AP的发生、发展过程中, 胰腺组织出血坏死, 磷脂酶A₂(PLA₂)、弹力蛋白酶被激活及过度的炎症反应, 诱导产生大量的细胞因子、血管活性物质, 加上某些药物及造影剂的影响, 直接或间接地导致了微循环功能障碍, 包括局部血流量减少, 血流速度减低, 白细胞黏附, 毛细血管通透性增加以及功能性毛细血管密度降低^[17,18]. 微循环障碍是胰腺及胰外器官损害的重要原因之一^[19,20], 而胃肠道又是最容易受累的胰外器官之一^[21,22]. 最近研究^[23]发现, 在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)早期肠血流量即显著减少, 同时还发生肠黏膜组织学损害, 可能是人体在上述严重应激状态下, 神经内分泌系统发生一系列变化, 造成内脏血流重新分布, 引起肠血流量急剧下降所致. 而肠黏膜对缺血、缺氧极为敏感, 随着病程的进展, 循环血量的进一步减少, 以及炎症介质的过度激活^[24], 肠血流量更为下降^[25], 同时肠黏膜损害进一步恶化. 而王自法 *et al*^[26]发现, 急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP)时大鼠的血液流变学改变非常显著, 表现为血流在低切变率和高切变率下的黏度和血浆黏度升高, 红细胞压积升高, 血沉变慢, 纤维蛋白原显著减少, 上述改

■背景资料

急性胰腺炎(AP)是外科常见的急腹症, 发病迅速, 病情凶险, 而肠道屏障损伤及其介导的病理改变如肠道菌群移位(BT)、肠源性内毒素血症、全身炎症反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征(MODS)、胰腺组织继发感染等在其发病过程中起到了非常关键的作用.

■ 研究前沿

现今对于AP黏膜屏障损害机制的研究主要集中在微循环障碍和缺血再灌注损伤、炎症介质的过度释放、细胞凋亡等方面,本文对这些方面的研究进展进行了阐述。

变使肠道的血流量和微循环灌注减少,毛细血管淤血和微血栓形成,从而造成肠道损伤。

肠缺血再灌注(ischemia/reperfusion, IR)损伤也是肠黏膜屏障功能损害的常见原因^[27,28],缺血可造成局部组织不同程度的损伤,再灌注则进一步加剧了组织的损伤。缺血时黄嘌呤氧化酶和次黄嘌呤在组织中堆积,再灌注后氧分子急剧增多而产生大量氧自由基(oxygen free radical, OFR),并造成质膜过氧化而损伤细胞的结构和功能;细胞跨膜离子运输障碍,钙离子超载, cAMP增加,导致细胞凋亡^[29,30];内皮因子的局部变化,使局部微血管通透性增加,诱导中性白细胞的黏附和游走,中性白细胞通过释放蛋白酶和自由基造成肠道组织损伤。由此可见,微循环障碍和IR可能是造成AP时肠道黏膜屏障功能损伤的重要原因之一。

2 炎症介质的过度释放

AP时炎症介质的过度释放可能是引起肠黏膜损伤的又一重要原因。核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)在炎症介质的过度释放中起着关键作用。NF- κ B是一类主要参与炎症分子表达调控的转录因子^[31]。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 κ B位点结合,启动或增强细胞核内相应的细胞因子,黏附分子和趋化因子的表达^[32-39],调节炎症和免疫反应^[40]。AP发生时胰腺局部的炎症介质(TNF- α 、IL-1)、坏死分解产物、内毒素、溶血性磷脂酰胆碱、氧化代谢产物以及一些胰酶是NF- κ B的强力激动剂^[41],经微循环入血到达肠道,激活肠道效应细胞内的NF- κ B,进而产生大量炎症介质^[42]。

王兴鹏 *et al*^[43]早期检测ANP大鼠肠黏膜肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)mRNA表达,发现较假手术组均明显增高,其中TNF- α mRNA于6 h出现高峰,说明ANP早期肠黏膜即已合成大量炎症介质。肠道局部炎症介质的大量产生虽是对肠腔内细菌和毒素入侵的防御反应,但却造成了肠黏膜的损伤^[44,45]。IL-1 β 作为一种重要的促炎性细胞因子,能通过促进白细胞在血管内皮细胞表面黏附和聚集,以及激活其他炎症介质而发挥作用。PLA₂通过破坏细胞的脂质细胞膜使细胞坏死而损伤组织。PLA₂和IL-1 β 相互刺激,通过二者所调控的血栓素A₂(TXA₂)、血小

板活化因子(PAF)、内皮素-1(ET-1)等炎性介质而造成血管痉挛、白细胞与血小板聚集、血栓形成以及损伤血管内皮细胞,从而加重肠缺血。肠缺血和随之而来的再灌注损伤,又可导致组织细胞损害而释放包括PLA₂、IL-1 β 在内的炎症介质,如此互为因果,最终导致肠黏膜屏障功能损伤^[46]。SAP时上述激动剂可激活肠黏膜血管内皮细胞使之表达ICAM-1, SAP大鼠12 h肠黏膜组织中的ICAM-1的表达达到高峰,而PMN浸润也最为明显,表明此时黏附分子与炎性粒细胞之间达到最高黏附状态。肠黏膜组织中ICAM-1表达增加介导的PMN在局部组织中聚集、黏附,从而引起炎症反应,此点是SAP时肠黏膜损伤的重要因素之一^[47]。值得一提的是,肠黏膜屏障损伤后产生内毒素血症,使原本就处于预激活状态的全身免疫系统被内毒素激活,单核/巨噬细胞、中性粒细胞、内皮细胞释放大炎症介质(OFR、PLA₂、PAF、TXA₂),进一步损伤肠黏膜屏障,导致更多内毒素入血,形成恶性循环^[48,49]。

3 细胞凋亡

肠黏膜屏障稳定的维持依赖于上皮细胞增殖和凋亡之间的平衡。凋亡虽然对于机体来说是一种保护机制,但一旦各种刺激因素引起肠上皮细胞凋亡过度,修复与再生受阻,肠黏膜屏障功能就会产生障碍。Kim *et al*^[50]发现,沙门杆菌或侵入性大肠杆菌侵入人肠上皮细胞后,细胞发生凋亡; Ikeda *et al*^[51]发现大鼠小肠IR早期肠上皮脱落细胞多为凋亡细胞,并认为上皮细胞与细胞基质间连接的破坏可能是导致凋亡的主要原因; Swank *et al*^[52]用IL-1 β 、IL-6和ETX刺激人肠上皮细胞系(Caco-2)后,发现该细胞系凋亡比例增加,对大肠杆菌通透性增大。实验证明炎症介质、生长因子的缺乏、细菌毒素、氧自由基及肠缺血一再灌注损伤大鼠,均可发现肠黏膜上皮细胞凋亡增加,同时伴有肠黏膜屏障功能障碍^[53,54],且通透性与凋亡指数呈正相关。有研究发现, AP早期阶段的肠上皮细胞凋亡比率明显增加^[55],肠上皮细胞凋亡参与了AP肠道黏膜屏障功能障碍的病理过程^[56]。

AP时肠道上皮细胞凋亡的主要机制如下:(1)内脏血流灌注减少,肠黏膜缺血缺氧,氧自由基大量产生,钙超载。氧自由基可损伤细胞DNA、攻击蛋白质、影响核基因转录。钙离子可裂解DNA、增加胞内cAMP。这些因素共同作用导致细胞凋亡^[57];(2)肠蠕动减缓,肠上皮受

损, 细菌黏附并穿过肠上皮, 引起炎症反应及细胞因子(TNF- α 、NO)的产生, 诱导和调控肠上皮细胞凋亡^[51]; (3)细胞黏附分子表达异常, 致使上皮细胞与细胞基质间连接破坏^[52]; (4)前述的AP时过度释放的炎症细胞因子如TNF- α 、IL-1 β , 均可增加体内外细胞的凋亡^[58,59]。

另外, 肠Peyer结淋巴细胞凋亡也参与了肠道黏膜屏障功能损伤的过程。肠Peyer结暴露于肠腔, 使其接受肠源性抗原负荷增加。全身炎症反应及NO等这些淋巴细胞凋亡调节因子的产生与释放, 直接或间接诱导淋巴细胞凋亡^[60]。肠Peyer结中B淋巴细胞分化为浆细胞后, 能吞噬细菌、病毒, 防止细菌移位。淋巴细胞的大量凋亡使肠道免疫屏障破坏, 肠道细菌和内毒素移位, 启动SIRS并引起MODS。

4 肠道营养缺乏

肠道营养状态的下降也是导致肠屏障功能受损的原因之一。肠黏膜上皮细胞在体内得以更新依赖于大量的能源, 其中谷氨酰胺(Gln)、精氨酸是主要“燃料”, 有维持肠道免疫功能、微生态环境、保护黏膜屏障功能的作用^[61]。AP特别是SAP时, 机体处于高分解状态对能量的需要大量增加, 如果没有及时补足营养或在AP期间禁食, 将促使Gln、精氨酸缺乏, 肠黏膜上皮细胞合成生长因子(如IGF-1)减少, 导致淋巴细胞、巨噬细胞调节功能障碍^[62,63], 肠黏膜受损^[64]。另外长时间全胃肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)虽然可提供足够的能量及氮源, 但因缺乏肠道黏膜修复代谢所需的营养基质和缺乏食物对消化的刺激, 不可避免地引起肠道黏膜功能受损^[65]。有研究^[66]表明, 大鼠经支持TPN治疗1 wk后, 肠屏障功能即受到明显削弱, 若加上失血性休克的打击, 100%发生细菌移位。而早期肠内营养(enteral nutrition, EN)则可能对大鼠肠道黏膜屏障具有保护作用^[67,68]。

5 其他

Leveau *et al*^[69]最近的研究提示, PAF在胰腺炎相关肠黏膜屏障功能障碍的发展过程中发挥重要作用, 同时其拮抗剂有可能成为一种有潜力的治疗方法。CD44作为细胞外基质主要成分透明质酸的重要配体, 介导细胞与细胞、细胞与基质的连接, 对维持上皮结构的紧密和完整性有重要意义。有研究结果表明^[70], SAP大鼠肠黏膜CD44 mRNA表达较对照组明显降低, 结合肠黏

膜损伤、黏膜上皮脱落缺损等病理改变, 推测SAP后CD44表达降低影响了肠上皮细胞间、细胞与基质间的连接以及肠上皮层的修复, 而生长激素(growth hormone, GH)维持肠黏膜上皮结构完整及黏膜免疫功能的作用可能与上调CD44 mRNA表达有关。P物质及其受体如神经激肽-1受体(NK-1R)和神经激肽-2受体(NK-2R)在AP的发生、发展中起到重要作用^[71,72]。SAP结肠组织中NK-1R和NK-2R的表达水平明显上调, 扰乱了神经激肽的作用环节, 加剧SAP时肠黏膜的损害^[73]。SAP时大量胰腺炎相关性腹水(pancreatitis associated fluid, PAAF)含有多钟毒性和炎性细胞因子介质。他们被腹膜吸收后亦可能是引起多脏器损害的重要原因之一, 对SAP病情发展有着不可低估的影响。

总之, AP并发肠道损伤是由多因素造成的, 而这些因素在AP发展中构成网络反应, 依靠相互交叉的协同作用造成了对肠道的损害。对这些致病因素的深入研究, 能使我们对AP发病过程有新的认识, 并为其治疗开辟新的途径, 从而改善患者的预后, 因此有着广阔的前景和深远的意义。

6 参考文献

- 1 Garside P, Millington O, Smith KM. The anatomy of mucosal immune responses. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1029: 9-15
- 2 Harari Y, Weisbrodt NW, Moody FG. Ileal mucosal response to bacterial toxin challenge. *J Trauma* 2000; 49: 306-313
- 3 Kiyono H, Kweon MN, Hiroi T, Takahashi I. The mucosal immune system: from specialized immune defense to inflammation and allergy. *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 145-153
- 4 吴承堂, 黎洁良. 一氧化氮、内皮素在急性坏死性胰腺炎肠道损伤中的作用. *中国普通外科杂志* 1999; 8: 210-212
- 5 杨永久, 高乃荣. 内源性一氧化氮对急性坏死性胰腺炎大鼠肠黏膜通透性的影响. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 389-391
- 6 Takahashi Y, Fukushima J, Fukusato T, Shiga J, Tanaka F, Imamura T, Fukayama M, Inoue T, Shimizu S, Mori S. Prevalence of ischemic enterocolitis in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2005; 40: 827-832
- 7 Ammori BJ, Fitzgerald P, Hawkey P, McMahon MJ. The early increase in intestinal permeability and systemic endotoxin exposure in patients with severe acute pancreatitis is not associated with systemic bacterial translocation: molecular investigation of microbial DNA in the blood. *Pancreas* 2003; 26: 18-22
- 8 Penalva JC, Martinez J, Laveda R, Esteban A, Munoz C, Saez J, Such J, Navarro S, Feu F, Sanchez-Paya J, Perez-Mateo M. A study of intestinal permeability in relation to the inflammatory response and

■创新盘点

本文着重阐述微循环障碍和缺血再灌注损伤、炎症介质的过度释放、细胞凋亡等因素在AP肠道黏膜屏障功能损伤机制中起到的重要作用。

■名词解释

肠源性内毒素血症(gut origin endotoxaemia): AP造成肠道损伤时内毒素可经门静脉、体循环及淋巴系统发生移位,造成内毒素血症。

- 9 Mole DJ, Taylor MA, McFerran NV, Diamond T. The isolated perfused liver response to a 'second hit' of portal endotoxin during severe acute pancreatitis. *Pancreatol* 2005; 5: 475-485
- 10 Closa D, Folch-Puy E. Oxygen free radicals and the systemic inflammatory response. *IUBMB Life* 2004; 56: 185-191
- 11 de las Heras G, Forcelledo JL, Gutierrez JM, Calvo J, Obaya S, Fernandez Fernandez F, Mayorga M, Agüero J, Pons Romero F. Selective intestinal bacterial decontamination in experimental acute pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 461-465
- 12 Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R, Fedorak IJ, Gattuso P, Thompson K, Djuricin G, Prinz RA. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *Am J Surg* 1994; 167: 201-206
- 13 Gloor B, Muller CA, Worni M, Stahel PF, Redaelli C, Uhl W, Buchler MW. Pancreatic infection in severe pancreatitis: the role of fungus and multiresistant organisms. *Arch Surg* 2001; 136: 592-596
- 14 Schwarz M, Thomsen J, Meyer H, Buchler MW, Beger HG. Frequency and time course of pancreatic and extrapancreatic bacterial infection in experimental acute pancreatitis in rats. *Surgery* 2000; 127: 427-432
- 15 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
- 16 Furuya T, Soeno T, Komatsu M. Strategy for bacterial translocation in acute pancreatitis. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2004; 101: 502-509
- 17 Sunamura M, Yamauchi J, Shibuya K, Chen HM, Ding L, Takeda K, Kobari M, Matsuno S. Pancreatic microcirculation in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5: 62-68
- 18 Jaworek J, Jachimczak B, Tomaszewska R, Konturek PC, Pawlik WW, Sendur R, Hahn EG, Stachura J, Konturek SJ. Protective action of lipopolysaccharides in rat caerulein-induced pancreatitis: role of nitric oxide. *Digestion* 2000; 62: 1-13
- 19 邹树, 邵洪, 黄大熔, 田伏洲, 尹志良, 李晓军, 汪涛, 高晓美. 腺苷对急性出血坏死性胰腺炎肠道屏障功能保护机制的实验研究. *中国普通外科杂志* 2001; 10: 305-308
- 20 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
- 21 Rahman SH, Ammori BJ, Holmfield J, Larvin M, McMahon MJ. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *Gastrointest Surg* 2003; 7: 26-35
- 22 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
- 23 张建新, 瞿建国, 程国祚, 李龙, 王旭青. 急性坏死性胰腺炎模型大鼠肠血流量及血清磷脂酶A2、白介素-1 β 的变化. *基础医学与临床* 2003; 23: 556-558
- 24 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
- 25 Hotz HG, Foitzik T, Rohweder J, Schulzke JD, Fromm M, Runkel NS, Buhr HJ. Intestinal microcirculation and gut permeability in acute pancreatitis: early changes and therapeutic implications. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 518-525
- 26 王自法, 潘承恩, 刘绍浩, 梁国光, 张梅. 急性坏死性胰腺炎血液流变学改变及其意义. *中国普通外科杂志* 2000; 9: 225
- 27 杨凤蕊, 林秀珍. 肠缺血再灌注损伤的研究进展. *中国中西医结合外科杂志* 2002; 8: 319-321
- 28 Chang JX, Chen S, Ma LP, Jiang LY, Chen JW, Chang RM, Wen LQ, Wu W, Jiang ZP, Huang ZT. Functional and morphological changes of the gut barrier during the restitution process after hemorrhagic shock. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5485-5491
- 29 Fukuyama K, Iwakiri R, Noda T, Kojima M, Utsumi H, Tsunada S, Sakata H, Ootani A, Fujimoto K. Apoptosis induced by ischemia-reperfusion and fasting in gastric mucosa compared to small intestinal mucosa in rats. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 545-549
- 30 程尉新, 金丽娟. 大鼠肠缺血-再灌注早期多个器官内细胞凋亡的研究. *中华创伤杂志* 1998; 14: 381-383
- 31 Suk K, Yeou Kim S, Kim H. Regulation of IL-18 production by IFN gamma and PGE2 in mouse microglial cells: involvement of NF-kB pathway in the regulatory processes. *Immunol Lett* 2001; 77: 79-85
- 32 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
- 33 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
- 34 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
- 35 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: 872-879
- 36 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
- 37 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
- 38 Valen G, Yan ZQ, Hansson GK. Nuclear factor kappa-B and the heart. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 307-314
- 39 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
- 40 Neurath MF, Becker C, Barbulescu K. Role of NFkB

- in immune and inflammatory responses in the gut. *Gut* 1998; 43: 856-860
- 41 纪龙, 袁耀宗, 徐家裕. 核因子- κ B与急性胰腺炎. 国外医学. 内科学分册 2000; 27: 396-398
 - 42 Grotz MR, Deitch EA, Ding J, Xu D, Huang Q, Regel G. Intestinal cytokine response after gut ischemia: role of gut barrier failure. *Ann Surg* 1999; 229: 478-486
 - 43 王兴鹏, 王冰嫻, 吴恺, 徐选福, 谢传高, 徐敏. 急性坏死性胰腺炎肠黏膜NF κ B介导的细胞因子过度表达及生长激素的作用. 中华肝胆外科杂志 2003; 9: 45-49
 - 44 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
 - 45 Theuer J, Dechend R, Muller DN, Park JK, Fiebeler 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
 - 46 Liu SJ, McHowat J. Stimulation of different phospholipase A2 isoforms by TNF-alpha and IL-1beta in adult rat ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1998; 275: H1462-H1472
 - 47 李勇, 来运刚, 广刚, 秦琪瑜, 赵群, 王力利, 杨进强, 张金燕. 重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜ICAM-1表达与黏膜损伤的关系. 基础医学与临床 2004; 24: 69-72
 - 48 阴建兵, 肖江梅, 王永奇, 王世昌. 急性胰腺炎与肠屏障损伤、细菌移位及内毒素血症. 中国煤炭工业医学杂志 2005; 8: 317-320
 - 49 吴泽建, 张阳德, 雷正明, 余少鸿. 大鼠急性坏死性胰腺炎外周血中的TNF- α , IL-6浓度的动态测定及意义. 中国现代医学杂志 2003; 13: 23-25
 - 50 Kim JM, Eckmann L, Savidge TC, Lowe DC, Witthoft T, Kagnoff MF. Apoptosis of human intestinal epithelial cells after bacterial invasion. *J Clin Invest* 1998; 102: 1815-1823
 - 51 Ikeda H, Suzuki Y, Suzuki M, Koike M, Tamura J, Tong J, Nomura M, Itoh G. Apoptosis is a major mode of cell death caused by ischaemia and ischaemia/reperfusion injury to the rat intestinal epithelium. *Gut* 1998; 42: 530-537
 - 52 Swank GM, Lu Q, Xu DZ, Michalsky M, Deitch EA. Effect of acute-phase and heat-shock stress on apoptosis in intestinal epithelial cells (Caco-2). *Crit Care Med* 1998; 26: 1213-1217
 - 53 Jones BA, Gores GJ. Physiology and pathophysiology of apoptosis in epithelial cells of the liver, pancreas, and intestine. *Am J Physiol* 1997; 273: G1174-G1188
 - 54 Raab S, Leiser R, Kemmer H, Claus R. Effects of energy and purines in the diet on proliferation, differentiation, and apoptosis in the small intestine of the pig. *Metabolism* 1998; 47: 1105-1111
 - 55 Wang X, Wang B, Wu K, Xu M, Gong Z. Growth hormone downregulated the excessive apoptosis of ileal intestinal epithelial cells in rats during the early course of acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2002; 25: 205-209
 - 56 Takeyama Y. Significance of apoptotic cell death in systemic complications with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1-10
 - 57 孙备. 细胞凋亡与缺血-再灌注损伤的研究进展. 国外医学. 外科学分册 1998; 25: 325-327
 - 58 Dunger A, Augstein P, Schmidt S, Fischer U. Identification of interleukin 1-induced apoptosis in rat islets using in situ specific labelling of fragmented DNA. *J Autoimmun* 1996; 9: 309-313
 - 59 Liu ZH, Striker GE, Stetler-Stevenson M, Fukushima P, Patel A, Striker LJ. TNF-alpha and IL-1 alpha induce mannose receptors and apoptosis in glomerular mesangial but not endothelial cells. *Am J Physiol* 1996; 270: C1595-C601
 - 60 Bzowska M, Guzik K, Barczyk K, Ernst M, Flad HD, Pryjma J. Increased IL-10 production during spontaneous apoptosis of monocytes. *Eur J Immunol* 2002; 32: 2011-2020
 - 61 王兴鹏, 吴恺, 王冰嫻, 徐选福, 徐敏, 龚自华. 谷氨酰胺对急性坏死性胰腺炎大鼠肠道衰竭的治疗作用. 中华内科杂志 2001; 40: 815-818
 - 62 Foitzik T, Kruschewski M, Kroesen AJ, Hotz HG, Eibl G, Buhr HJ. Does glutamine reduce bacterial translocation? A study in two animal models with impaired gut barrier. *Int J Colorectal Dis* 1999; 14: 143-149
 - 63 Exner R, Weingartmann G, Eliassen MM, Gerner C, Spittler A, Roth E, Oehler R. Glutamine deficiency renders human monocytic cells more susceptible to specific apoptosis triggers. *Surgery* 2002; 131: 75-80
 - 64 Avgerinos C, Delis S, Rizos S, Derveniz C. Nutritional support in acute pancreatitis. *Dig Dis* 2003; 21: 214-219
 - 65 刘俊, 袁正军, 彭志海, 钟福全. 肠内营养减少大鼠急性重症胰腺炎继发感染. 肠外与肠内营养 2001; 8: 224-226
 - 66 黎沾良. 肠道细菌移位和外科重症. 中华外科杂志 1998; 36: 11-12
 - 67 Al-Omran M, Groof A, Wilke D. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;
 - 68 Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004; 328: 1407
 - 69 Leveau P, Wang X, Sun Z, Borjesson A, Andersson E, Andersson R. Severity of pancreatitis-associated gut barrier dysfunction is reduced following treatment with the PAF inhibitor lexipafant. *Biochem Pharmacol* 2005; 69: 1325-1331
 - 70 王兴鹏, 王冰嫻, 徐选福, 谢传高, 吴凯, 徐敏. 急性坏死性胰腺炎大鼠肠黏膜CD44 mRNA的表达及生长激素的作用. 中华试验外科杂志 2001; 18: 305-306
 - 71 Maa J, Grady EF, Yoshimi SK, Drasin TE, Kim EH, Hutter MM, Bunnett NW, Kirkwood KS. Substance P is a determinant of lethality in diet-induced hemorrhagic pancreatitis in mice. *Surgery* 2000; 128: 232-239
 - 72 Grady EF, Yoshimi SK, Maa J, Valeroso D, Vartanian RK, Rahim S, Kim EH, Gerard C, Gerard N, Bunnett NW, Kirkwood KS. Substance P mediates inflammatory oedema in acute pancreatitis via activation of the neurokinin-1 receptor in rats and mice. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 505-512
 - 73 郑通标, 石欣, 高乃荣, 霍明东, 胡浩霖, 杨永久. NK-1R和NK-2R在急性坏死性胰腺炎结肠组织中的表达. 实用医学杂志 18: 1272-1274

同行评价

肠道屏障损害是急性胰腺炎SIRS的后果,也是引起继发感染导致死亡的主要原因.对于此方面的研究予以综述有临床指导意义.

电编 张勇 编辑 菅鑫妍 审读 张海宁