

急性胰腺炎肠道功能障碍的发病机制与治疗

陈玉梅, 冯志杰

陈玉梅, 冯志杰, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

作者贡献分布: 陈玉梅与冯志杰对此文所作贡献均等; 论文写作由陈玉梅完成, 冯志杰审核。

通讯作者: 冯志杰, 主任医师, 教授, 050000, 河北省石家庄市, 河北医科大学第二医院消化内科. zhijiefeng2005@126.com

电话: 0311-66002951

收稿日期: 2009-03-08 修回日期: 2009-04-10

接受日期: 2009-04-13 在线出版日期: 2009-06-08

Pathogenesis and treatment of intestinal dysfunction in acute pancreatitis

Yu-Mei Chen, Zhi-Jie Feng

Yu-Mei Chen, Zhi-Jie Feng, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Professor Zhi-Jie Feng, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. zhijiefeng2005@126.com

Received: 2009-03-08 Revised: 2009-04-10

Accepted: 2009-04-13 Published online: 2009-06-08

Abstract

Acute pancreatitis can lead to bowel dysfunction, including the intestinal barrier injury and intestinal motility disorder. A large number of pathogenic bacteria will breed and transfer to other organs through the damaged intestinal mucosa, which can aggravate pancreatitis and cause multiple organ dysfunctions. In this paper, the pathogenesis and treatment of acute pancreatitis with intestinal dysfunction are summarized.

Key Words: Acute pancreatitis; Bowel dysfunction; Pathogenesis; Treatment

Chen YM, Feng ZJ. Pathogenesis and treatment of intestinal dysfunction in acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(16): 1643-1648

摘要

急性胰腺炎可导致肠道功能障碍, 包括肠道屏障损伤和肠道动力障碍, 此时肠道中滋生大量致病菌, 他们可通过破损的肠黏膜易位至其他

器官, 加重胰腺炎病情, 并可引起多器官功能障碍。本文综述了近年来急性胰腺炎肠道功能障碍的发病机制和治疗进展。

关键词: 急性胰腺炎; 肠道功能障碍; 发病机制; 治疗

陈玉梅, 冯志杰. 急性胰腺炎肠道功能障碍的发病机制与治疗. *世界华人消化杂志* 2009; 17(16): 1643-1648

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1643.asp>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP), 特别是重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)可伴有麻痹性肠梗阻, 肠黏膜屏障损害, 肠道细菌和内毒素移位, 引起肠源性感染, 甚至可引起多器官功能障碍, 随着研究的不断深入, 病死率已由20世纪80年代的70%-85%, 降至近年的10%-20%。本文对AP肠道功能障碍的发病机制和治疗作一综述。

1 AP肠道功能障碍的发生机制

1.1 肠道屏障损伤

1.1.1 肠道机械屏障损伤: 肠黏膜上皮细胞层的完整性及上皮细胞间的紧密连接, 形成了机体防止肠道内细菌发生移位的机械屏障, 是保持肠屏障功能的主要因素。许多临床与动物实验均证明SAP存在肠机械屏障损害, 主要表现为黏膜细胞凋亡、血液循环障碍以及大量炎性介质激活介导的黏膜损伤。(1)肠黏膜细胞凋亡: Kudari *et al*^[1]通过制造AP模型观察到肠绒毛上皮细胞在急性期即出现凋亡, 伴随病程的延长会出现肠道组织明显损伤。癌基因中**bcl-2**是备受关注的与细胞凋亡相关的基因之一, **bcl-2**抑制凋亡, **bax**诱导细胞凋亡。有人在胰腺炎中发现肠黏膜**bcl-2**表达下降, 而**bax**表达上升^[2]。在SAP中, caspase激活在加速细胞凋亡破坏肠黏膜, 引起肠道通透性增加以及内毒素移位^[3]。Yasuda *et al*^[4]观察胰腺炎造模成功6 h后, 即发生回肠黏膜凋亡加快, 并且证实血小板活化因

■背景资料

急性胰腺炎易并发多器官功能损伤, 肠道功能障碍是常见的胰腺外器官损伤之一, 由于肠道是应激反应的中心器官, 可加重胰腺炎病情, 甚至造成患者死亡, 因此, 肠道功能障碍的合理治疗是改善急性胰腺炎预后的重要措施。

■同行评议者

陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科

■研究前沿

应用促动力剂和
中医疗法改善肠
动力障碍等方面,
尽管取得了一定的
疗效,但目前
多以动物实验研
究为主,尚缺乏
大样本的临床对
照研究。

子水平与黏膜凋亡呈正相关,说明血小板活化可能加速了细胞凋亡。(2)血液循环障碍:肠道灌注在AP并发肠道屏障功能损伤中发挥重要作用,尿液中肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, IFABP)升高是肠道缺血的敏感指标;AP发生时,由于严重炎症反应导致大量液体丢失,引起内脏血管收缩,肠道缺血、缺氧造成黏膜上皮的直接损伤以及缺血再灌注带来的氧自由基继发性肠黏膜损伤,造成了肠黏膜通透性增加^[5-6]。临床上最严重的肠道缺血表现为肠坏死、狭窄或瘘管形成。Hirota *et al*^[7]对120例胰腺炎患者进行了回顾性调查,其中60名重症患者合并缺血性肠坏死(患病率为4.2%)。Takahashi *et al*^[8]通过对48例AP死亡者进行尸体解剖,发现其中13例存在缺血性小肠结肠炎。(3)炎性反应介质:已有越来越多的实验证明,一些细胞因子、炎性产物在肠黏膜屏障损害中起关键作用。核因子- κ B(NF- κ B)是一种具有多向转录调节作用的蛋白质,活化的NF- κ B能与DNA特定的 κ B位点结合,启动和调节众多炎性介质参与炎性反应、免疫反应有关基因的转录。Gray *et al*^[9]报道胰腺炎会引起NF- κ B的大量激活。国内学者顾新华 *et al*^[10]发现SAP大鼠肠黏膜内出现NF- κ B-P65大量表达,且在造模后3 h达到高峰,以后逐渐减少,说明在SAP早期肠道黏膜内NF- κ B就有大量活化,介导肠道黏膜损害,扩大炎症反应。

1.1.2 肠道免疫屏障损伤:肠道免疫屏障主要由分泌至肠黏膜表面及肠腔中的免疫球蛋白和肠道黏膜内以淋巴细胞为主体的肠道相关淋巴组织共同构成,可以阻止细菌穿过肠壁,并且能够捕获黏膜内的细菌,因此肠道免疫损伤在其屏障损伤中发挥着不可忽视的作用。分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, sIgA)是机体内分泌量最大的免疫球蛋白,是构成肠道免疫屏障的主要组成部分,对肠道菌群中的G⁻杆菌具有特殊亲和力,而后者是创伤后细菌移位及脓毒血症的主要病原菌,因此,sIgA是保护肠道屏障的重要物质。实验发现,SAP大鼠肠内容物中sIgA含量较对照组明显减少,同时血清中TNF- α 含量显著升高,且血清中TNF- α 含量与肠内容物中sIgA含量呈显著负相关,这表明在SAP时TNF- α 与肠道免疫屏障破坏有关,其机制可能为SAP时TNF- α 直接破坏肠黏膜上皮细胞,引起肠道微循环障碍,肠黏膜缺血缺氧破坏了肠道免疫细胞生存环境,使肠道免疫屏障储备耗竭,

免疫细胞分泌功能减退。TNF- α 还引起肝脏损伤,使sIgA合成减少,导致肠内容物中的sIgA含量减少,肠道免疫屏障受到损伤^[11]。

肠道相关淋巴组织是免疫屏障的一个组成部分,他包括黏膜固有淋巴细胞、浆细胞、淋巴滤泡、肠壁集合淋巴组织和肠系膜淋巴结。肠道固有淋巴细胞主要包括IgA浆细胞CD4⁺ T辅助细胞。Qiao *et al*^[12]在胰腺炎大鼠发现,肠道黏膜固有层CD3⁺ T和CD4⁺ T细胞亚群百分比比较正常组显著降低,CD4⁺/CD8⁺比值下降。CD4⁺ T细胞作为肠道固有淋巴细胞,是肠道免疫屏障一个组成部分,他的比例减少会影响肠道免疫功能,破坏其抵御细菌的能力。

1.1.3 肠道化学屏障损伤:肠道内的各种消化液,包括胃酸、胆汁、胰液、肠液等共同构成了肠道的化学屏障。AP时由于长期禁食,缺乏食物对肠道的有效刺激,肠蠕动减弱,黏液分泌减少,肠上皮更新减慢,中和毒素能力下降,肠腔内细菌过长,从而促进细菌移位。SAP时,肠黏膜血供减少,黏膜表面绒毛变短,杯状细胞脱落或功能下降,黏液分泌减少,肠黏膜的化学屏障因之受损,进而导致肠道细菌和内毒素进入血液循环^[13-14]。

1.1.4 肠道生物屏障损伤:健康机体的肠道内存在大量细菌和其他微生物,不同种类的肠道细菌之间维持着精细而复杂的平衡状态,共同构成了肠道的生物屏障。Romond *et al*^[15]通过制作感染人类菌群的小鼠模型,研究了双歧杆菌属与肠道细菌易位的关系,发现双歧杆菌可以抑制肠道细菌易位到血液、肝脏和肺脏,而脆弱类杆菌可促进肠道细菌易位到血液、肝脏和肺脏,梭状芽孢杆菌在远端回肠对肠道细菌易位起到加强作用。双歧杆菌属可以抑制细菌易位,而大肠杆菌促进细菌易位,所以,大肠杆菌的数量增加以及双歧杆菌减少,破坏了肠道抵御细菌易位的屏障功能。有研究在AP大鼠造模成功后6或12 h,发现在结肠和远端回肠厌氧菌和双歧杆菌明显减少,而大肠杆菌的数量明显增加。通过组织细菌培养,肠道细菌移居肠外器官也得到了证实^[16]。这说明AP时破坏了肠道正常菌群之间的平衡,使肠道抵御细菌移位的生物屏障功能大大降低。

1.2 肠道动力障碍 AP并发肠动力障碍在临床十分常见,主要表现为肠麻痹,肠胀气。移行运动复合波(migrating motor complex, MMC)与肠道运动功能有关,他是起源于胃,经小肠向下传递的一段运动事件,为空腹期的主要模式。然

而, MMC也可起自小肠的任何部位, 并由此向下传递, 他周期越短肠道运动能力越强反之越弱. 实验发现, 胰腺炎大鼠空肠MMC周期由正常组的 14.1 ± 0.2 增加到 22.4 ± 1.9 , 且胰腺炎越重空肠MMC周期越长, 说明胰腺炎是通过影响空肠MMC周期来抑制肠道运动功能^[17]. P物质存在于小肠平滑肌兴奋性运动神经元中, 他可以促进肠道运动, 因此他的减少会影响肠道动力功能. Seerden *et al*^[18]通过实验证实, 胰腺炎能造成胃排空和肠道传输延迟, 其原因可能通过抑制P物质使肠道肌束的收缩能力下降, 运动功能减退. 肠道动力障碍还与胃肠激素的分泌量有关, 其中胃动素(motilin, MTL)、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)会增强肠蠕动, 而血管活性肠肽会抑制肠的蠕动. 国内学者徐敏 *et al*^[19]发现AP肠功能障碍患者的血清MTL、CCK 浓度均较正常对照者显著下降.

2 AP肠道功能障碍的治疗

AP能引起肠道功能障碍已得到证实, 但就治疗方法而言目前还没找到一种特效疗法, 现就目前发现的一些方法进行总结.

2.1 促进肠道屏障功能的恢复

2.1.1 抑制细胞凋亡、拮抗炎症反应: AP会加重肠黏膜细胞凋亡, 因此抑制细胞凋亡可能起到保护作用. Nakajima *et al*^[20]通过AP大鼠发现胰腺炎组大鼠肠黏膜凋亡加快, 绒毛高度明显降低, 微血管密度下降, 并且存在细菌易位, 给予血管内皮生长因子后, 可以明显降低细胞凋亡, 改善绒毛高度, 增加微血管密度, 减少细菌易位. Shinzeki *et al*^[21]发现经腹腔注射含氧perfluoro-chemical(含氟化合物)在胰腺炎进展12 h后能使肠道移至肠系膜淋巴结的细菌从60%降至37%, 24 h后能明显降低细菌菌落检出率; 经TUNEL对肠上皮细胞进行检测, 发现含氧perfluoro-chemical能明显抑制肠上皮细胞凋亡, 保护肠道黏膜完整性, 达到减少细菌移位的作用. 有研究显示, 血小板活化因子拮抗剂lexipafant(BB-882)可减少胰腺炎大鼠全身IL-1 β 水平及肠道白细胞聚集, 降低肠黏膜通透性, 维护肠道的功能^[22]. 随机试验发现, 感染性休克患者应用血小板活化因子拮抗剂治疗后, 能降低多器官功能障碍的发病率^[23]. 因此我们推测血小板活化因子拮抗剂lexipafant(BB-882)应用到AP患者身上也会起到保护肠道功能的作用.

2.1.2 改善微循环: 许多临床与动物实验均证实

SAP存在肠道血液黏度增高, 微循环障碍, 因此改善微循环可促进肠道黏膜屏障恢复. Juvonen *et al*^[24]发现胰腺炎时肠道血管低灌注, 通过猪的胰腺炎模型证实了早期进行液体复苏能够恢复肠道灌注, 进而防止多器官功能衰竭的形成. 谷氨酰胺是一种特殊的氨基酸, 不仅有营养作用, 而且药理作用也愈来愈受到人们的广泛关注, 他是核酸、核苷酸和蛋白质的重要前驱物, 有促进免疫、改善肠道微循环, 维持肠道机能等功效, 其机制可能为通过改善肠道微循环发挥保护作用. Foitzik *et al*^[25]建立AP大鼠肠道损伤模型, 在给予谷氨酰胺48 h后, 应用微循环显微镜观察肠道微血管流量, 发现谷氨酰胺能明显增加胰腺炎组大鼠肠道微血管血流量, 减少肠道通透性, 降低胰腺炎死亡率. 胸段硬膜外镇痛可以改善胰腺炎肠道黏膜灌注, Freise *et al*^[26]将30只胰腺炎大鼠分为治疗组和对照组进行研究, 发现对照组大鼠毛细血管灌注减少, 毛细血管间区增加了24%, 血流量减少了50%; 施行胸段硬膜外镇痛后毛细血管灌注恢复至正常, 血流量转为正常水平, 且胸段硬膜外镇痛使胰腺炎大鼠的7 d生存率由33%增至73%, 证实了胸段硬膜镇痛可改善肠道微循环并降低胰腺炎死亡率.

2.1.3 补充益生菌: 通过补充外源性益生菌, 调节肠道菌群之间平衡, 减少细菌易位, 达到保护肠道作用. van Minnen *et al*^[27]将APSD大鼠分为安慰剂组和益生菌治疗组, 应用实时定量PCR进行大鼠肠道组织细菌定量, 结果发现安慰剂组十二指肠潜在病原菌群为 5.0 ± 0.7 CFU/g, 而给予益生菌治疗组十二指肠潜在病原菌群为 3.5 ± 0.3 CFU/g($P < 0.05$); 安慰剂组易位至胰腺的细菌为 5.38 ± 1.0 CFU/g, 而给予益生菌治疗组易位至胰腺的细菌为 3.1 ± 0.5 CFU/g($P < 0.05$), 从而说明益生菌能够抑制AP大鼠肠道病原菌的生长, 维护肠道菌群之间平衡, 减少细菌易位. 早期应用益生菌调节肠道菌群还有助于控制全身炎症反应, 减少感染症并发症. Besselink *et al*^[28]设计的双盲安慰剂多中心随机对照试验, 将200名AP患者随机分为益生菌组和安慰剂组, 腹痛出现72 h后, 每天2次通过鼻腔肠管给予益生菌治疗28 d或至出院, 结果发现益生菌治疗组感染并发症明显低于安慰剂组. 近来研究发现, synbiotic2000(一种新的合生素由四种不同前益生菌和益生菌高菌落单位组成)能够通过改善肠道菌群, 降低胰腺炎多器官功能障碍的发生率. Oláh

■创新盘点

本文着重介绍了肠道屏障损伤在急性胰腺炎肠道功能障碍发生中的作用, 包括肠道机械屏障、免疫屏障、化学屏障和生物屏障损伤, 尽管多为动物实验研究结果, 但为进一步的临床研究提供了理论基础.

■应用要点

在临床上补充益生菌、尽早给予肠内营养、肠道清洗和应用促动力剂等措施可有效改善急性胰腺炎患者的肠道功能障碍。

et al^[29]通过前瞻性随机双盲对照研究,将62名SAP患者随机分为synbiotic2000(治疗组)和益生菌(对照组),进行至少1 wk的治疗,显示全身炎症反应综合征和多器官功能衰竭总的发病率明显不同(治疗组:对照组为8:14, $P<0.05$),而且晚期多器官功能障碍发生率治疗组明显低于对照组,所以早期进行synbiotic2000治疗,可以降低胰腺炎后期多器官功能障碍的并发症。

2.1.4 合理的肠内营养: AP时长期禁食和胃肠外营养可损伤肠黏膜屏障功能,诱发细菌移位,掌握好进食时机对肠道功能恢复具有重要意义。目前主张早期肠内营养,因为肠黏膜的新陈代谢能量主要来自肠道营养物质,肠内营养可以保护肠黏膜屏障,防止细菌和内毒素移位。*Wojtuń et al*^[30]进行随机临床研究,采用肠内营养可以改善患者的临床症状和预后,减少胰腺炎的并发症和死亡率,缩短患者的住院周期,降低花费。*Casas et al*^[31]对22例SAP患者随机分为肠内营养组和肠外营养组,结果在治疗10 d内两组患者的C-反应蛋白、TNF- α 、IL-6水平;前白蛋白,白蛋白含量没有明显差异,但肠外营养组有7例出现了严重并发症,而肠内营养组4例出现严重并发症;另外肠外营养组有3例需要手术治疗,2例患者死亡,而肠内营养组没有出现需要手术治疗和死亡的患者,因此认为肠内营养有利于减轻胰腺炎患者并发症,降低死亡率。早期进行肠内营养,还可以减少胰腺坏死、胰腺脓肿等胰腺感染并发症^[32],另外给予肠内营养的方式不同也会起到不同的治疗效果。无论口服、鼻胃管、鼻十二指肠管进行肠内营养均会刺激胰液分泌,*Kaushik et al*^[33]发现中远端空肠置管给予营养元素可以避免刺激胰液分泌,起到更好的肠内营养的效果。

2.1.5 肠道清洗: AP引起肠道屏障功能损伤,大量细菌移位肠外器官,肠道在全身炎症反应并发症中发挥重要作用,肠道清洗可能会减轻肠道损伤,减少细菌移位,从而降低胰腺炎病情。*孙君军 et al*^[34]选择40例发病在72 h内的SAP患者,随机分为治疗组(20例)和对照组(20例)。治疗组患者入院后即行常规治疗,1%利多卡因经肾囊行胰周区域封闭术和稀碘伏液清洁灌肠术;经上述治疗,如病情持续恶化,则中转手术,术中行胰区和肠系膜上动脉周围区域用1%利多卡因直接封闭,术后经胰区引流管间断快速滴入1%利多卡因以代替肾囊封闭术;术后的其他治疗同非手术病例。对照组行常规保守和/或手术治

疗,结果证明经肾囊胰周区域封闭及用药、稀碘伏清洁肠道法等治疗能有效防治SAP的恶化发展,预后好,且技术简单、费用低、住院时间短。*Yol et al*^[35]将40只胰腺炎大鼠随机分成2组,第1组经开腹胃穿刺术将硅胶管引入空肠近端,将大量聚乙二醇3500注入空肠进行6 h的全肠道冲洗;第2组不予任何治疗,结果显示72 h后治疗组血淀粉酶、乳酸脱氢酶、乳酸、丙氨酸转氨酶均明显低于非治疗组,治疗组肠系膜细菌阳性率为30%,而非治疗组为90%,治疗组仅有1只检出远端细菌移位(肝脏),而非治疗组检出8只(肝脏5、脾脏2、胰腺1);剩余大鼠治疗组存活时间(11 d)远远高于非治疗组存活时间(6.8 d)。所以全肠道冲洗能减低胰腺炎血中酶类,减少肠道细菌移位,延长存活时间。

2.2 改善肠动力障碍 AP,尤其是SAP,由于应激反应和腹腔神经丛受炎性肠液刺激,以及胃肠激素变化,引起肠道运动功能减退,甚至麻痹性肠梗阻,因而改善胃肠麻痹,恢复肠动力和吸收功能,是AP的治疗目标之一。促动力剂能促进胃肠蠕动,克服因各种原因引起的胃肠动力不足。5-羟色胺受体激动剂Tegaserod,作为促动力剂的一种,能改善肠道动力障碍。*Seerden et al*^[36]应用25个玻璃球灌胃后不同时间段测量他们的运动变化来反映小肠动力功能,发现AP组小鼠小肠动力明显下降,给予Tegaserod后能明显改善小肠动力障碍,利用Trendelenburg装置(胃肠电生理活动检测仪)对结肠蠕动进行观察发现,AP组蠕动波幅下降,蠕动收缩间歇增加;给予Tegaserod能缩短结肠蠕动收缩间歇。即5-HT4受体激动剂Tegaserod能改善AP诱导的肠动力障碍。红霉素是一种大环内酯类抗生素。1984年Ittoh和Pilot *et al*相继研究证实红霉素具有促胃肠动力作用,此后各国学者对红霉素的促动力作用做了大量研究。红霉素的促胃肠动力作用及机制研究表明其对全胃肠道均有不同程度的促动力作用,促进胃窦收缩,改善胃窦、十二指肠功能的协调性;诱导胃肠道移行复合运动(MMC);促进结肠运动及胆囊收缩等。目前认为红霉素的促动力机制主要是一种胃动素激动剂。*傅凤霞 et al*^[37]由胆总管逆行注射牛黄胆酸钠诱导大鼠AP,随后分别灌服清胰汤和红霉素,并设对照组进行比较,结果表明,小剂量的红霉素没有杀菌抗炎的作用但可以改善AP的胃肠动力。AP早期进行胃肠减压,应用硫酸镁、杜秘克可起到促进肠蠕动的作用。

早在20世纪70年代就有中药“大承气汤”促进胃肠蠕动, 增强运动功能和增加肠道容积的研究报告。一些方剂如: 柴胡、枳实、厚朴、玄明粉均促进小肠蠕动, 前两者还能促进胃排空, 生大黄促进肠蠕动与收缩功能。潘泻昔是一种天然的泻剂和利胆剂, 他能促使肠黏液增加, 杯状细胞增殖, 肠细胞修复, 肠能动性恢复^[38]。清胰汤通过刺激肌电活动加快胃肠蠕动改善肠道动力紊乱^[39]。近年来发现电针能改善AP患者的肠动力障碍, 王新宇 *et al*^[40]将94例AP患者, 分为电针治疗组56例和对照组38例, 两组在予以抗感染、抑制胰腺分泌、改善微循环、胃黏膜保护剂同时, 电针治疗组选取双侧足三里、上巨虚、悬钟、公孙、太冲, KWD2808 I 多功能电针治疗仪电针治疗, 每次60 min, 每日2次, 共5 d, 结果显示电针能显著提高AP患者的胃肠动力。

目前改善AP胃肠动力的方法不多, 还没有发现一种能改善AP肠动力功能的特效疗法。

3 结论

AP易并发肠道功能障碍, 其发病机制尚不明确, 他可能与肠道屏障损伤(包括肠道机械、免疫、化学和生物屏障损伤)及肠道动力障碍有关。在治疗上包括通过抑制细胞凋亡、抗炎反应、改善微循环、补充益生菌、给予合理的肠内营养和肠道清洗等以改善AP肠道屏障损伤, 应用促动力剂和中医疗法改善肠动力障碍等方面, 尽管取得了一定的疗效, 但目前多以动物实验研究为主, 尚缺乏大样本的临床对照研究。

4 参考文献

- Kudari A, Wig JD, Vaiphei K, Kochhar R, Majumdar S, Gupta R, Yadav TD, Doley RP. Histopathological sequential changes in sodium taurocholate-induced acute pancreatitis. *JOP* 2007; 8: 564-572
- Jha RK, Yong MQ, Chen SH. The protective effect of resveratrol on the intestinal mucosal barrier in rats with severe acute pancreatitis. *Med Sci Monit* 2008; 14: BR14-BR19
- Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, Shinzeki M, Kishi S, Sawa H, Nakajima T, Kuroda Y. Protective effect of caspase inhibitor on intestinal integrity in experimental severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2007; 138: 300-307
- Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Kuroda Y. Breakdown of intestinal mucosa via accelerated apoptosis increases intestinal permeability in experimental severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2006; 135: 18-26
- Rahman SH, Ammori BJ, Holmfield J, Larvin M, McMahon MJ. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 26-35; discussion 35-36
- Kinnala PJ, Kuttilla KT, Grönroos JM, Havia TV, Nevalainen TJ, Niinikoski JH. Splanchnic and pancreatic tissue perfusion in experimental acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 845-849
- Hirota M, Inoue K, Kimura Y, Mizumoto T, Kuwata K, Ohmuraya M, Ishiko T, Beppu T, Ogawa M. Non-occlusive mesenteric ischemia and its associated intestinal gangrene in acute pancreatitis. *Pancreatol* 2003; 3: 316-322
- 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
- Gray KD, Simovic MO, Chapman WC, Blackwell TS, Christman JW, Washington MK, Yull FE, Jaffal N, Jansen ED, Gautman S, Stain SC. Systemic nf-kappaB activation in a transgenic mouse model of acute pancreatitis. *J Surg Res* 2003; 110: 310-314
- 顾新华, 李德春, 谭纪伏, 胡惠芳. 核因子-kB活化在重症急性胰腺炎肠道屏障损伤中的作用. *实用临床医学* 2006; 7: 4-7
- 刘天军, 刘艳, 刘春婷, 李利明. 急性出血坏死性胰腺炎肠道免疫屏障的改变及其机制的研究. *黑龙江医药科学* 2002; 25: 37
- Qiao SF, Lu TJ, Sun JB, Li F. Alterations of intestinal immune function and regulatory effects of L-arginine in experimental severe acute pancreatitis rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6216-6218
- Samel S, Lanig S, Lux A, Keese M, Gretz N, Nichterlein T, Sturm J, Löhr M, Post S. The gut origin of bacterial pancreatic infection during acute experimental pancreatitis in rats. *Pancreatol* 2002; 2: 449-455
- Schwarz M, Thomsen J, Meyer H, Büchler MW, Beger HG. Frequency and time course of pancreatic and extrapancreatic bacterial infection in experimental acute pancreatitis in rats. *Surgery* 2000; 127: 427-432
- Romond MB, Colavizza M, Mullié C, Kalach N, Kremp O, Mielcarek C, Izard D. Does the intestinal bifidobacterial colonisation affect bacterial translocation? *Anaerobe* 2008; 14: 43-48
- Wang X, Andersson R, Soltesz V, Leveau P, Ihse I. Gut origin sepsis, macrophage function, and oxygen extraction associated with acute pancreatitis in the rat. *World J Surg* 1996; 20: 299-307; discussion 307-308
- Van Felius ID, Akkermans LM, Bosscha K, Verheem A, Harmsen W, Visser MR, Gooszen HG. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 267-276
- Seerden TC, De Winter BY, Van Den Bossche RM, Herman AG, Pelckmans PA, De Man JG. Regional differences in gastrointestinal motility disturbances during acute necrotising pancreatitis. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 671-679
- 徐敏, 王兴鹏, 袁耀宗, 龚自华, 吴恺, 王冰娴, 许斌, 曾悦, 徐刚, 汪佩文. 急性胰腺炎患者胃肠动力的变化及其机制研究. *中华急诊医学杂志* 2002; 11: 327-329
- Nakajima T, Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Shinzeki M, Sawa H, Kuroda Y. Protective effects of vascular endothelial growth factor on intestinal

■同行评价

本文综述了急性胰腺炎肠道功能障碍的发病机制和治疗进展, 有一定的临床指导意义。

- epithelial apoptosis and bacterial translocation in experimental severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2007; 34: 410-416
- 21 Shinzeki M, Takeyama Y, Ueda T, Yasuda T, Kishi S, Kuroda Y. Intraperitoneal administration of oxygenated perfluorochemical inhibits bacterial translocation associated with severe acute pancreatitis. *Kobe J Med Sci* 2003; 49: 17-24
- 22 Leveau P, Wang X, Sun Z, Börjesson 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
- 23 Poeze M, Froom AH, Ramsay G, Buurman WA, Greve JW. Decreased organ failure in patients with severe SIRS and septic shock treated with the platelet-activating factor antagonist TCV-309: a prospective, multicenter, double-blind, randomized phase II trial. TCV-309 Septic Shock Study Group. *Shock* 2000; 14: 421-428
- 24 Juvonen PO, Tenhunen JJ, Heino AA, Merasto M, Paajanen HE, Alhava EM, Takala JA. Splanchnic tissue perfusion in acute experimental pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 308-314
- 25 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
- 26 Freise H, Lauer S, Anthonsen S, Hlouschek V, Minin E, Fischer LG, Lerch MM, Van Aken HK, Sielenkämper AW. Thoracic epidural analgesia augments ileal mucosal capillary perfusion and improves survival in severe acute pancreatitis in rats. *Anesthesiology* 2006; 105: 354-359
- 27 van Minnen LP, Timmerman HM, Lutgendorff F, Verheem A, Harmsen W, Konstantinov SR, Smidt H, Visser MR, Rijkers GT, Gooszen HG, Akkermans LM. Modification of intestinal flora with multispecies probiotics reduces bacterial translocation and improves clinical course in a rat model of acute pancreatitis. *Surgery* 2007; 141: 470-480
- 28 Besselink MG, Timmerman HM, Buskens E, Nieuwenhuijs VB, Akkermans LM, Gooszen HG. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial [ISRCTN38327949]. *BMC Surg* 2004; 4: 12
- 29 Oláh A, Belágyi T, Issekutz A, Olgyai G. [Combination of early nasojejunal feeding with modern synbiotic therapy in the treatment of severe acute pancreatitis (prospective, randomized, double-blind study)] *Magy Seb* 2005; 58: 173-178
- 30 Wojtuń S, Gil J, Błaszak A. [Dietary treatment in acute pancreatitis] *Pol Merkur Lekarski* 2007; 22: 469-473
- 31 Casas M, Mora J, Fort E, Aracil C, Busquets D, Galter S, Jáuregui CE, Ayala E, Cardona D, Gich I, Farré A. [Total enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis] *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 264-269
- 32 Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg* 2006; 23: 336-344; discussion 344-345
- 33 Kaushik N, Pietraszewski M, Holst JJ, O'Keefe SJ. Enteral feeding without pancreatic stimulation. *Pancreas* 2005; 31: 353-359
- 34 孙君军, 戚世芳, 金建光, 解刚强, 刘伟峰, 王伟. 胰区封闭和稀碘伏清洁灌肠治疗重症急性胰腺炎. *中国综合临床* 2006; 22: 163-165
- 35 Yol S, Ozer S, Aksoy F, Vatansev C. Whole gut washout ameliorates the progression of acute experimental pancreatitis. *Am J Surg* 2000; 180: 121-125
- 36 Seerden TC, De Man JG, Holzer P, Van den Bossche RM, Herman AG, Pelckmans PA, De Winter BY. Experimental pancreatitis disturbs gastrointestinal and colonic motility in mice: effect of the prokinetic agent tegaserod. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 856-864
- 37 傅凤霞, 李建军, 杨小军, 魏睦新. 清胰汤、红霉素对急性胰腺炎大鼠肠动力的影响. *江苏医药* 2002; 28: 101-103
- 38 Chen X, Valente JF, Alexander JW. The effect of sennosides on bacterial translocation and survival in a model of acute hemorrhagic pancreatitis. *Pancreas* 1999; 18: 39-46
- 39 Li YY, Sibaev A, Zhou MZ, Zhu GY, Yüce B, Storr M. The Chinese herbal preparation Qing Yi Tang (QYT) improves intestinal myoelectrical activity and increases intestinal transit during acute pancreatitis in rodents. *Phytother Res* 2007; 21: 324-331
- 40 王新宇, 石现, 何磊. 电针对急性胰腺炎患者胃肠动力的影响及其机制研究. *针刺研究* 2007; 32: 199-202

编辑 李军亮 电编 何基才