

缺血再灌注损伤与急性胰腺炎

吴林, 帕尔哈提

■背景资料

AP是临床常见的内外科急腹症之一, 尤其是SAP, 其病因复杂, 死亡率高, 并发症多, 预后不良. 但其发病机制还不完全清楚.

吴林, 帕尔哈提, 新疆医科大学第一附属医院急诊外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

作者贡献分布: 本文由吴林综述, 帕尔哈提审校.

通讯作者: 帕尔哈提, 主任医师, 教授, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学一附院急诊外科.

wulin50781016@yahoo.cn

电话: 0991-4366095

收稿日期: 2009-05-21 修回日期: 2009-07-09

接受日期: 2009-07-13 在线出版日期: 2009-08-18

Ischemia-reperfusion injury and acute pancreatitis

Lin Wu, Paerhati

Lin Wu, Paerhati, Department of Emergency Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Correspondence to: Paerhati, Department of Emergency Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. wulin50781016@yahoo.cn

Received: 2009-05-21 Revised: 2009-07-09

Accepted: 2009-07-13 Published online: 2009-08-18

Abstract

Though the pathogenesis of acute pancreatitis is still not entirely clear, animal experiments and clinical studies suggest that ischemia-reperfusion injury plays an important role in the development of acute pancreatitis. The combined action of microcirculatory disturbance, increased free radical production, intracellular calcium overload, inflammatory mediators, leukocyte-platelet interaction, intestinal endotoxemia and other factors leads to pancreatic ischemia-reperfusion injury. Thus, ischemia-reperfusion injury is fundamental to the pathogenesis of acute pancreatitis. In this article, we will review the mechanisms behind the development of pancreatic ischemia-reperfusion injury in acute pancreatitis.

Key Words: Acute pancreatitis; Ischemia-reperfusion; Pathogenesis

Wu L, Paerhati. Ischemia-reperfusion injury and acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(23): 2400-2404

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的发病机制

尚不明确, 通过动物实验及临床研究发现, 缺血再灌注损伤在其发病机制中具有重要作用. 微循环障碍、自由基生成增多、细胞内钙超载, 炎性介质、白细胞及血小板的作用、肠源性内毒素血症等因素综合作用导致胰腺缺血再灌注损伤, 这可能是AP发病环节中的共同通路. 本文就胰腺缺血再灌注损伤的发生机制作一综述.

关键词: 急性胰腺炎; 缺血再灌注; 发病机制

吴林, 帕尔哈提. 缺血再灌注损伤与急性胰腺炎. 世界华人消化杂志 2009; 17(23): 2400-2404

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2400.asp>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种起病急、变化快、病情复杂的疾病, 其发病机制至今仍不清楚. 传统胰酶消化学说已不能较全面解释AP的发病机制. 近年来, 胰腺微循环障碍、自由基、炎症介质、缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/R), 肠源性内毒素血症等在AP发病机制中的作用越来越受到重视^[1]. 尤其I/R, 人们已认识到它是AP发病机制中共同且重要的通路, 很多动物实验和临床研究已证实I/R可以导致AP^[2]. 现就I/R在AP发病过程中的作用及发病机制综述如下.

1 I/R在AP发病过程中的作用

部分患者或动物缺血后再灌注, 不仅没使组织器官功能恢复, 反而使缺血所致的组织和代谢障碍及结构破坏进一步加重, 这种现象或病理过程称为I/R. 人们在很多动物实验及临床研究已证实AP普遍存在I/R. 尤其是从单纯水肿性胰腺炎向急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的演变过程中, I/R起到了重要作用. Menger *et al*^[3]研究阻断大鼠部分胰腺供血动脉60 min后行120 min灌注, 测定血清淀粉酶及脂肪酶, 证实缺血灌注后会增强血清脂肪酶的活性. 组织形态学分析显示, 胰腺组织组织中性粒细胞浸润, 白细胞黏附边集, 功能性毛细

■同行评议者

房林, 副教授, 同济大学附属上海市第十人民医院普外科; 沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

血管密度减低, 间质水肿, 出血坏死, 再灌注诱导了急性炎症反应. Obermaier *et al*^[4]行大鼠胰腺动脉2 h缺血阻断及2 h灌注也得出了类似的结果. 常华 *et al*^[5]研究显示牛磺胆酸钠诱导的大鼠AP模型, 随着时间的延长, 胰腺由1、3 h的充血、水肿病变逐渐演变为6 h的出血、坏死病变; 而胰腺行I/R后, 术后1 h胰腺即出现出血、坏死病变, 表明I/R加重了胰腺损伤. Von Dobschuetz *et al*^[6]利用无创正交偏振光普成像技术观察到缺血再灌注后胰腺功能毛细血管密度减少, 加重了胰腺炎性改变. Woeste *et al*^[7]在临床上观察到I/R是胰腺移植后AP最主要的原因. 胰腺缺血再灌注后, 细胞内水肿, 细胞膜通透性增加, 离子通道电荷改变, 动物实验及临床研究均显示I/R在AP发病原因及发病机制中占有重要地位, 如不能得到改善或终止, 就会进一步导致全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)或多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS).

2 胰腺I/R的发生机制

2.1 微循环障碍 胰腺腺叶的动脉是一种终末动脉且没有吻合支和分支结构, 这种解剖结构决定胰腺组织本身对缺血非常敏感. 大量临床资料观察到AP初期患者就存在大量体液丢失, 低血容量, 微循环障碍, 甚至休克等. Kusterer *et al*^[8]用活体内荧光显微镜观察到用牛磺胆酸钠诱导的AP早期就有明显的动脉收缩现象, 胰腺缺血. 血管收缩可能与血管毒性物质的直接刺激、儿茶酚胺、氧自由基、胰酶等多种因素有关. 花蝶 *et al*^[9]研究大鼠缺血再灌注胰腺炎模型提示I/R组大鼠胰腺微血管口径, 毛细血管通透性, 及微循环血流状态较对照组有明显差别. 胰腺微循环紊乱是AP发生发展中的重要特征, 缺血及再灌注后胰腺表现为血管运动失调, 血流速度减慢, 微血管通透性增高, 毛细血管后小静脉内白细胞聚集和附壁, 营养性毛细血管灌注进行性减少, 再灌注损伤及其相应病变^[10-11], 微循环障碍是AP始发和加重因子^[12]. 贯穿于AP发展的整个过程. 组织细胞缺氧伴随缺血出现, 线粒体是细胞的能量中心, 胰腺缺血时氧供减少, 细胞有氧代谢受到抑制, 当组织氧供严重受损时, 细胞以无氧代谢取代有氧代谢, ATP合成急剧下降, 细胞膜上 Na^+ - K^+ 泵失活, 细胞膜通透性增加, 细胞内 Na^+ 升高, Na^+ - Ca^{2+} 交换增强, 使细胞内钙超载, 引起细胞损伤, 再灌注后释放的自由基导致

线粒体膜发生脂质过氧化, 线粒体利用氧及合成ATP的能力进一步受损, 同时无氧代谢产生的酸性产物大量蓄积, 导致细胞内酶活性改变及维持跨膜离子梯度的能量缺乏, 组织缺血时间超过一定临界值后, 损伤将不可逆转, 组织出现坏死, AP向SAP发展.

2.2 自由基生成增多 自由基主要包括活性氧(氧自由基, 羟基自由基, 过氧化氢等), 活性氮及其他氧自由基与多不饱和脂肪酸作用后生成的中间代谢产物烷自由基等. 自由基生成增多或体内代谢能力降低时, 可导致氧化应激损伤, 甚至细胞坏死. AP病程中胰腺缺血及再灌注时, 组织内超氧化物歧化酶及过氧化氢酶活性减弱, 氧化型黄嘌呤氧化酶作用于次黄嘌呤, 生成大量的氧化剂, 可与各种细胞成分发生反应, 导致细胞功能障碍及结构破坏. 再灌注时形成的大量羟自由基引起生物膜多价不饱和脂肪酸裂解, 形成脂性自由基和脂质过氧化, 导致膜结构破坏通透性增加, 细胞外 Ca^{2+} 内流, 离子泵失灵和细胞内信号传导障碍, 以及线粒体功能受损, ATP生成减少, 最终使细胞内钙超载, 成为细胞致死原因, 导致胰腺局限性坏死. 自由基可进一步激活中性粒细胞释放氧化剂和多种蛋白酶, 加重胰腺损伤. 同时, 内皮细胞产生的NO明显减少, 导致NO依赖的血管舒张作用减弱, 并促进白细胞与内皮细胞黏附, 从而加重缺血缺氧性损伤^[13].

2.3 细胞内钙超载 缺血后再灌注时迅速纠正缺血组织的酸中毒, 反而会加重缺血再灌注损伤, 其机制是相继通过 H^+ - Na^+ 交换和 Na^+ - Ca^{2+} 交换导致细胞内钙超载而损伤细胞. 缺血时ATP生成减少, 钠泵失活, 导致细胞内 Na^+ 升高和酸中毒, 再灌注时pH恢复, 细胞内外pH梯度差激活 H^+ - Na^+ , 使细胞内 Na^+ 进一步增多, 激活 Na^+ - Ca^{2+} 交换蛋白, 使细胞外 Ca^{2+} 大量内流, 导致细胞内钙超载; 细胞膜通透性增高, Ca^{2+} 可顺着化学梯度大量内流; 再灌注时产生的大量自由基, 可使线粒体氧化磷酸化障碍, ATP生成减少, 使质膜和肌浆网膜钙泵失活, 胞质内钙排出障碍缺血时内源性儿茶酚胺释放增加, 激活G蛋白-磷脂酶C(phospholipase C, PLC)介导的细胞传导通路, 进而催化细胞膜表面的磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol bisphosphate, PIP2)生成三磷酸肌醇(inositol trisphosphate, IP3)和甘油二酯(diacylglycerol, DG). IP3可使肌浆网释放 Ca^{2+} 至细胞质, DG激活蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)刺激 H^+ - Na^+ 交换及 Na^+ - Ca^{2+} 引起细胞内钙

■研究前沿

研究认为AP的发病机制中, 除了传统的胰酶自身消化学说, I/R也是其发病过程中共同且重要的通路, 尤其在胰腺移植后AP发生机制中, I/R是最重要的因素.

■相关报道

有研究表明阻断胰腺供血动脉一定时间后再行灌注, 会增强血清脂肪酶的活性, 胰腺组织中中性粒细胞浸润, 白细胞黏附边集, 功能性毛细血管密度减低, 间质水肿, 出血坏死, 再灌注诱导了胰腺急性炎症反应.

■创新盘点

微循环障碍, 自由基作用, 炎性介质增多, 细胞内钙超载, I/R, 肠源性内毒素血症等因素相互作用, 形成一个复杂的网络, 而I/R可能是其反应途径中的一个共同通路。

超载. 细胞内 Ca^{2+} 轻度升高引起淀粉酶水平增高, 细胞内 Ca^{2+} 过度升高、钙超载形成和正常钙信号破坏则导致胰酶分泌阻滞, 大量酶原颗粒积聚, Ca^{2+} 与酶原颗粒结合并相互融合形成浓缩空泡, 自噬溶酶体吞噬浓缩空泡形成自噬空泡, 酶原被溶酶体水解酶激活成为有活性的胰酶. 此外, Ca^{2+} 与胰蛋白酶原活性灶(trypsinogen activity, TAP)结合, 解除了TAP对胰蛋白酶原自身催化活性的抑制作用, 使胰蛋白酶原的自身激活增强. 最终自噬空泡膜破裂, 胰酶进入细胞质引起腺泡细胞自身消化, 导致AP发生. 腺泡细胞钙超载还作用于或影响其他AP发病环节, 促使轻症AP向SAP发展. 在急性水肿性胰腺炎向急性坏死性胰腺炎转变的实验过程中可发现, 细胞内 Ca^{2+} 的升高与血清淀粉酶水平和活性以及胰腺组织病理学改变程度呈正相关^[14].

2.4 炎性介质的作用 实验和临床研究表明在AP时同时伴有某些炎性介质升高, 并且其升高的幅度与AP的严重程度密切相关, 应用炎性介质拮抗剂可降低胰腺炎的严重程度及病死率. 因此认为轻度AP之所以进展为SAP是由于异常激活的胰酶在造成胰腺损伤的同时, 激活了胰腺内的炎症细胞释放炎性介质, 再灌注时炎性介质使大量炎症细胞趋化聚集, 加重胰腺炎性反应. 这些炎性介质进入血液循环又激活机体其他的炎症细胞释放大量的炎性介质形成瀑布级联反应. 正是由于这些炎性介质促成了SIRS和MODS^[15]. Leindler *et al*^[16]研究大鼠用60 g/L牛黄胆酸经胰管灌注诱导AP, 并临时结扎脾下级动脉15 min后再灌注, 6 h和24 h后测血清淀粉酶, 白介素-6(interleukin 6, IL-6), 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF), 一氧化氮合酶(induced nitric oxide synthase, INOS), 期间这些指标均明显升高, 再灌注组在6 h的测定指标明显高于其他组, 与胰腺组织病理改变成正相关趋势. 已发现TNF- α 的基因表达受核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)的调控, TNF- α 不仅能够促进IL-1、IL-6、血栓素A2(thromboxane A2, TXA2)等炎性介质的释放, 还可与细胞间黏附分子-1(among cells adhesion molecular 1, ACAM-1)和E-选择素等共同作用诱导中性粒细胞活化, 释放大量的氧自由基并造成胰腺及胰腺外组织器官微循环障碍, 以及诱导胰腺细胞凋亡^[17]. Furuichi *et al*^[18]研究发现IL-1促进了炎症趋化因子的表达和中性粒细胞的浸润, 加重了

胰腺的炎症反应. 此外, NO与内皮素(endothelin, ET)、前列环素(prostacyclin, PGI2)和血栓素-A(thromboxane A, TXA2)失衡在胰腺缺血坏死改变中也具有重要作用^[19].

2.5 白细胞及血小板的作用 Kusterer *et al*^[8]采用牛磺胆酸钠诱导大鼠AP模型, 研究微循环变化, 结果发现胰腺小叶间动脉收缩伴有毛细血管内红细胞流速减慢, 胰腺小叶间静脉壁上黏附的白细胞形成斑块, 阻塞部分管腔. 黏附白细胞激活后, 释放炎性介质亦可导致毛细管通透性增高及组织损伤. 有实验报道, 白三烯拮抗剂可以降低白细胞的黏附和游走, 这说明白三烯与胰腺I/R以及白细胞介导的组织损伤有关^[20-21]. 白三烯同时又是中性粒细胞的化学激活剂, 能促进白细胞活化. 所以, 缺血再灌注引起花生四烯酸的释放及代谢, 产生化学趋化物(如白三烯), 可能是白细胞发生黏附的主要原因. Uhlmann *et al*研究发现AP时由于缺血缺氧, 自由基及各种炎性介质可以激活血小板活化因子(platelet activating factor, PAF), 引起血小板活化, 促使血小板黏附聚集, 血栓形成; 活化的血小板与内皮细胞相互作用, 上调黏附分子-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, 最终导致胰腺缺血缺氧及坏死^[21-24].

2.6 肠源性内毒素血症 AP时性胰腺炎时由于禁食, 肠蠕动减弱, 消化液的丢失, 血循环低灌注使机体处于应激状态, 激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统和激肽-缓激肽系统, 造成血流重新分布, 胃肠道血流量减少, 加之肠黏膜绒毛由血管终末支供血, 导致肠黏膜缺氧. 同时机体所释放的细胞因子及炎性介质, 一方面直接激活炎症细胞, 造成大量白细胞和血小板黏附于微血管内皮, 减少了组织灌注, 再灌注时又释放氧自由基, 增加血管通透性, 造成组织水肿, 加重氧弥散障碍和体液丢失, 使肠黏膜微循环状况进一步恶化^[25-26]. Flint *et al*^[27]研究在AP模型大鼠肠黏膜定植带标志物的大肠杆菌, 在肠系膜淋巴结及胰腺腺泡和肝脏Kupffer细胞内分离到同种细菌, 说明AP时存在明确的肠菌移位和内毒素血症. 肠黏膜屏障功能的减弱或消失, 造成内毒素和细菌移位. 使胰腺毛细血管内皮受损, 通透性增加, 激活凝血及纤溶系统, 炎性介质释放, 促进I/R, 加重胰腺炎性病理改变及全身炎症反应.

■应用要点

I/R在急性胰腺炎发病机制中起着重要作用, 早期预防和改善胰腺的I/R, 可以减轻胰腺细胞的损伤和坏死, 同时对进一步研究AP的发生机制有一定提示作用。

2.7 细胞凋亡及坏死 常华 *et al*^[5]实验观察到大鼠胰腺缺血再灌注后腺泡细胞凋亡及坏死明显增加且高峰时间提前. McHugh *et al*^[28]发现缺血再灌注对胰腺的细胞凋亡和坏死及预后有深远影响. 缺血再灌注后胰腺腺泡内形成钙超载, 氧自由基释放, 诱导线粒体通透转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放, 这种转变引起线粒体解偶联, 离子稳态丧失, 导致细胞死亡. 再灌注产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)引起细胞色素C和凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)释放, 激活一系列酶促反应, 启动内在的非受体依赖性的死亡级联反应; 另外, 来源于中性粒细胞, 内皮细胞的ROS, 引起丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPKs)激活, 在细胞核内形成NF- κ B, 促进TNF- α 的翻译和合成, TNF- α 释放后启动外来受体依赖性死亡级联反应^[29], 两种途径共同作用引起大量的腺泡细胞凋亡和坏死.

3 讨论

AP是临床常见的内外科急腹症之一, 20%-30%进展为病程长, 胰腺坏死及器官衰竭为特点的SAP, 其病因复杂, 死亡率高, 并发症多, 预后不良. 但其发病机制还不完全清楚, 微循环障碍, 自由基作用, 炎性介质增多, 细胞内钙超载, I/R, 肠源性内毒素血症等因素相互作用, 形成一个复杂的网络, 导致级联反应及恶性循环, 最终导致胰腺的坏死, SIRS或MODS等严重全身并发症. 而I/R可能是其反应途径中的一个共同通路. 基于I/R在其发病机制中的重要作用, 预防和改善胰腺的I/R, 可以减轻胰腺细胞的损伤和坏死, 阻止SIRS及MODS的发展. 实验和临床工作中发现, 在AP早期就给予低温低钠低钙灌注的液体复苏, 抗氧化、清除自由基, 改善能量代谢, 控制炎症反应, 减轻钙超载、调节血管张力, 保护肠黏膜屏障, 以及防止白细胞黏附、抗血小板凝聚、改善血流状态等综合治疗措施, 能够明显减轻缺血再灌注的损伤程度, 改善AP的预后. 这方面的研究这几年也出现了很多新点和热点. Woeste *et al*^[7]研究发现奥曲肽能抑制胰酶的分泌和自身消化, 降低胰腺的毛细血管通透性, 减轻胰腺I/R. Warzecha *et al*^[30]给予胰腺缺血预处理可以增加抗炎介质IL-10, 改善胰腺血流, 有利于耐受更长时间I/R. Cosen-Binker *et al*^[31]发现松弛肽(relaxin)是一种通过NO途径的糖皮质激素受体激动剂, 能够保护胰腺微循环, 降低血

清淀粉酶和脂肪酶, 减少胰腺细胞凋亡, 氢化可的松也有类似作用^[32]. Ceranowicz *et al*^[33]研究发现瘦素(Leptin)可以抑制缺血灌注后炎性介质IL-1的作用. Muñoz-Casares *et al*^[34]研究发现褪黑激素(Melatonin)可以减轻胰腺缺血灌注后的氧化应激, 保护胰腺组织. von Dobschuetz *et al*^[35]用钴原卟啉治疗通过血红素氧合酶-1的活性, 可以增加胰腺功能性毛细血管密度, 降低白细胞和内皮细胞之间的相互作用. 吕新生 *et al*^[36-37]研究发现在AP早期就给予低分子量肝素治疗, 对防止再灌注损伤及减轻胰腺坏死具有明显作用. Christophi *et al*^[38]认为高压氧舱治疗可以改善SAP的预后. 总之, 针对I/R的治疗是治疗AP的重要措施之一.

4 参考文献

- 1 Kaska M, Pospíšilová B, Slízová D. Pathomorphological changes in microcirculation of pancreas during experimental acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1570-1574
- 2 Sakorafas GH, Tsiotou AG. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 343-356
- 3 Menger MD, Bonkhoff H, Vollmar B. Ischemia-reperfusion-induced pancreatic microvascular injury. An intravital fluorescence microscopic study in rats. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 823-830
- 4 Obermaier R, Drognitz O, Benz S, Hopt UT, Pisarski P. Pancreatic ischemia/reperfusion injury: impact of different preservation temperatures. *Pancreas* 2008; 37: 328-332
- 5 常华, 严际慎, 王平瑜, 刘群才. 缺血再灌注损伤对大鼠急性胰腺炎细胞凋亡的影响. *中国普外基础与临床杂志* 2005; 12: 150-152
- 6 von Dobschuetz E, Biberthaler P, Mussack T, Langer S, Messmer K, Hoffmann T. Noninvasive in vivo assessment of the pancreatic microcirculation: orthogonal polarization spectral imaging. *Pancreas* 2003; 26: 139-143
- 7 Woeste G, Wullstein C, Meyer S, Usadel KH, Hopt UT, Bechstein WO, von Dobschuetz E. Octreotide attenuates impaired microcirculation in postischemic pancreatitis when administered before induction of ischemia. *Transplantation* 2008; 86: 961-967
- 8 Kusterer K, Poschmann T, Friedemann A, Enghofer M, Zender S, Usadel KH. Arterial constriction, ischemia-reperfusion, and leukocyte adherence in acute pancreatitis. *Am J Physiol* 1993; 265: G165-G171
- 9 花喋, 李玺, 龙建军, 董红燕, 李德本, 刘军权. 大鼠胰腺缺血再灌注损伤微循环改变的实验. *中国临床康复* 2005; 9: 152-154
- 10 Benz S, Obermaier R, Wiessner R, Breitenbuch PV, Burska D, Weber H, Schnabel R, Mayer J, Pfeffer F, Nizze H, Hopt UT. Effect of nitric oxide in ischemia/reperfusion of the pancreas. *J Surg Res* 2002; 106: 46-53
- 11 Foitzik T, Eibl G, Hotz B, Hotz H, Kahrau S, Kasten C, Schneider P, Buhr HJ. Persistent multiple organ microcirculatory disorders in severe acute

■名词解释

缺血再灌注损伤: 人类或动物的组织器官缺血后再灌注, 不仅未使组织器官功能恢复, 反而使缺血所致的组织和代谢障碍及结构破坏进一步加重, 这种现象或病理过程称为缺血再灌注损伤, 又称“二次打击”。

■同行评价

本文选题较新,对认识胰腺炎的发病机制具有指导意义。

- pancreatitis: experimental findings and clinical implications. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 130-138
- 12 Halonen KI, Pettilä V, Leppäniemi AK, Kempainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2002; 30: 1274-1279
- 13 宋少伟, 刘永峰. 腺苷A₂受体激动剂对大鼠胰腺缺血再灌注损伤时氧自由基和细胞凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3099-3102
- 14 Gnaiger E, Kuznetsov AV, Rieger G, Amberger A, Fuchs A, Stadlmann S, Eberl T, Margreiter R. Mitochondrial defects by intracellular calcium overload versus endothelial cold ischemia/reperfusion injury. *Transpl Int* 2000; 13 Suppl 1: S555-S557
- 15 Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40: 1-4
- 16 Leindler L, Morschl E, László F, Mándi Y, Takács T, Jármay K, Farkas G. Importance of cytokines, nitric oxide, and apoptosis in the pathological process of necrotizing pancreatitis in rats. *Pancreas* 2004; 29: 157-161
- 17 吴宝强, 秦锡虎, 江勇. NF- κ B在急性胰腺炎发病机制中的作用. *苏州大学学报* 2005; 25: 457-462
- 18 Furuichi K, Wada T, Iwata Y, Kokubo S, Hara A, Yamahana J, Sugaya T, Iwakura Y, Matsushima K, Asano M, Yokoyama H, Kaneko S. Interleukin-1-dependent sequential chemokine expression and inflammatory cell infiltration in ischemia-reperfusion injury. *Crit Care Med* 2006; 34: 2447-2455
- 19 任晓葆, 何振平, 段恒春. 急性出血坏死性胰腺炎大鼠血浆内皮素和一氧化氮变化及其意义. *中国危重病急救医学* 1998; 10: 369-370
- 20 Folch E, Closa D, Prats N, Gelpí E, Roselló-Catafau J. Leukotriene generation and neutrophil infiltration after experimental acute pancreatitis. *Inflammation* 1998; 22: 83-93
- 21 张成, 栾正刚, 葛春林, 郭仁宣. 磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号转导通路在重症急性胰腺炎中性粒细胞活化中的作用. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1987-1991
- 22 Uhlmann D, Lauer H, Serr F, Witzigmann H. Pathophysiological role of platelets and platelet system in acute pancreatitis. *Microvasc Res* 2008; 76: 114-123
- 23 Uhlmann D, Lauer H, Serr F, Ludwig S, Tannapfel A, Fiedler M, Hauss J, Witzigmann H. Pathophysiological role of platelets in acute experimental pancreatitis: influence of endothelin A receptor blockade. *Cell Tissue Res* 2007; 327: 485-492
- 24 吴云, 陈纪伟. 血小板激活因子对急性胰腺炎血液流变学影响的实验研究. *中华肝胆外科杂志* 2006; 12: 133-134
- 25 Zhang XP, Zhang J, Song QL, Chen HQ. Mechanism of acute pancreatitis complicated with injury of intestinal mucosa barrier. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007; 8: 888-895
- 26 党胜春, 张建新, 毛正发, 瞿建国, 王旭青, 朱蓓. 血清 IL-2、IL-10及肠黏膜Fas在重症急性胰腺炎大鼠中的动态变化. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3697-3702
- 27 Flint RS, Phillips AR, Power SE, Dunbar PR, Brown C, Delahunt B, Cooper GJ, Windsor JA. Acute pancreatitis severity is exacerbated by intestinal ischemia-reperfusion conditioned mesenteric lymph. *Surgery* 2008; 143: 404-413
- 28 McHugh P, Turina M. Apoptosis and necrosis: a review for surgeons. *Surg Infect (Larchmt)* 2006; 7: 53-68
- 29 Scarabelli TM, Stephanou A, Pasini E, Comini L, Raddino R, Knight RA, Latchman DS. Different signaling pathways induce apoptosis in endothelial cells and cardiac myocytes during ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 2002; 90: 745-748
- 30 Warzecha Z, Dembiński A, Ceranowicz P, Dembiński M, Cieszkowski J, Kuśnierz-Cabala B, Naskalski JW, Jaworek J, Konturek SJ, Pawlik WW, Tomaszewska R. Influence of ischemic preconditioning on blood coagulation, fibrinolytic activity and pancreatic repair in the course of caerulein-induced acute pancreatitis in rats. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58: 303-319
- 31 Cosen-Binker LI, Binker MG, Cosen R, Negri G, Tiscornia O. Relaxin prevents the development of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1558-1568
- 32 Cosen-Binker LI, Binker MG, Cosen R, Negri G, Tiscornia O. Influence of hydrocortisone, prednisolone, and NO association on the evolution of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 915-925
- 33 Ceranowicz P, Warzecha Z, Dembiński A, Stachura J, Dembiński M, Latosiewicz D, Knafel A, Konturek SJ, Pawlik WW. [Protective and therapeutic effect of leptin in acute pancreatitis evoked by ischemia/reperfusion] *Folia Med Cracov* 2003; 44: 93-108
- 34 Muñoz-Casares FC, Padillo FJ, Briceño J, Collado JA, Muñoz-Castañeda JR, Ortega R, Cruz A, Túnez I, Montilla P, Pera C, Muntané J. Melatonin reduces apoptosis and necrosis induced by ischemia/reperfusion injury of the pancreas. *J Pineal Res* 2006; 40: 195-203
- 35 von Dobschuetz E, Schmidt R, Scholtes M, Thomusch O, Schwer CI, Geiger KK, Hopt UT, Pannen BH. Protective role of heme oxygenase-1 in pancreatic microcirculatory dysfunction after ischemia/reperfusion in rats. *Pancreas* 2008; 36: 377-384
- 36 吕新生, 丘氟, 李介秋, 范钦桥, 周日光, 艾宇航, 张开诚, 李宜雄. 低分子量肝素治疗重症急性胰腺炎的多中心前瞻性临床研究. *中华普通外科杂志* 2006; 21: 500-503
- 37 Ceranowicz P, Dembinski A, Warzecha Z, Dembinski M, Cieszkowski J, Rembisz K, Konturek SJ, Kusnierz-Cabala B, Tomaszewska R, Pawlik WW. Protective and therapeutic effect of heparin in acute pancreatitis. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl 4: 103-125
- 38 Christophi C, Millar I, Nikfarjam M, Muralidharan V, Malcontenti-Wilson C. Hyperbaric oxygen therapy for severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2042-2046

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕