

急性胰腺炎发病机制研究进展

陈婧华, 陈 垦, 王 晖

■背景资料

急性胰腺炎(AP)为临床上常见的急腹症,其发病急、进展快、死亡率高,且发病机制尚未完全阐明。对此,近年来各种学说都有不同程度的研究进展,这有助于人们更清楚的认识该病,并未今后对AP的预防和治疗提供理论指导。

陈婧华, 陈 垦, 广东药学院临床医学院内科学教研室 广东省广州市 510310

王晖, 广东药学院中药学院药理学教研室 广东省广州市 510006

广东省科学事业计划基金资助项目, No. 2007B030702004

广州市科学技术基金资助项目, No. 2007Z3-E5011

广东省自然科学基金资助项目, No. 8151022401000012

作者贡献分布: 本文综述由陈婧华完成; 由陈垦与王晖审校。

通讯作者: 陈垦, 主任医师, 510310, 广东省广州市, 广东药学院临床医学院内科学教研室. chenkenck@126.com

电话: 020-34055856

收稿日期: 2009-06-09 修回日期: 2009-07-30

接受日期: 2009-08-03 在线出版日期: 2009-08-28

Advances in the pathogenesis of acute pancreatitis

Jing-Hua Chen, Ken Chen, Hui Wang

Jing-Hua Chen, Ken Chen, Department of Internal Medicine, College of Clinical Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510310, Guangdong Province, China

Hui Wang, Department of Pharmacology, College of Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Supported by: the Scientific Research Program of Guangdong Province, No. 2007B030702004; the Science and Technology Foundation of Guangzhou, No. 2007Z3-E5011; and the Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 8151022401000012

Correspondence to: Ken Chen, Department of Internal Medicine, College of Clinical Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510310, Guangdong Province, China. chenkenck@126.com

Received: 2009-06-09 Revised: 2009-07-30

Accepted: 2009-08-03 Published online: 2009-08-28

Abstract

Acute pancreatitis (AP), especially acute necrotizing pancreatitis, is a common clinical disorder presenting as an acute abdomen. As AP is often complicated with systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure, the overall mortality rate in AP patients is high. At present, the research on the pathogenesis of AP has attracted wide attention though it has not been fully clarified yet. Of many theories to explain the pathogenesis of AP, "the theory of self-digestion of the pancreas" is the dominant hypothesis. In recent years, concerns have also been raised over "the theory of inflammatory mediators", "the theory of intestinal bacterial

translocation", "the theory of apoptosis" and "the theory of calcium overload of pancreatic acinar cells". In addition, extensive research on the relationship between hyperlipidemia, especially high triglycerides (TG), and AP has also been conducted. In this article, we will review the recent advances in the pathogenesis of AP.

Key Words: Acute pancreatitis; Pathogenesis; Inflammatory mediators; Hyperlipidemia

Chen JH, Chen K, Wang H. Advances in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(24): 2478-2483

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种临床上常见的急腹症,尤其是急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP)由于全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)导致病情严重,死亡率高。其发病机制尚未完全阐明且一直为研究焦点。在众多学说中,“胰腺自身消化学说”一直是占主导地位的理論,近年来关于“炎症介质学说”、“肠道细菌易位学说”、“细胞凋亡学说”、“胰腺腺泡内钙超载学说”等也受到了关注和重视。另外,高脂血症尤其是高甘油三酯(TG)血症与AP的关系的研究正逐步深入。本文就AP发病机制的研究进展作一综述。

关键词: 急性胰腺炎; 发病机制; 炎症介质; 高脂血症

陈婧华, 陈 垦, 王 晖. 急性胰腺炎发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(24): 2478-2483

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2478.asp>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是胰腺的急性炎性过程,在不同程度上波及临近组织和其他脏器系统。实践及研究表明, AP的发病机制是一个复杂的、多因素参与的病理生理过程,其发病机制至今尚未完全阐明。近年的研究进展很

■同行评议者

黄恒青, 主任医师, 福建省第二人民医院消化内科

快, 提出了许多新学说, 对认识该疾病的发展过程和指导临床治疗起着重要的作用. 因此, 不断深入研究AP的发病机制, 认识参与其复杂病变过程中的各个因素, 是不断提高该病治疗效果的根本途径.

1 胰腺自身消化学说

正常胰腺分泌的消化酶有2种形式: 一种是有生物活性的酶; 另一种是以前体或酶原形式存在的无活性的酶. 在正常情况下, 合成的胰酶绝大多数是无活性的酶原, 酶原颗粒与细胞质是隔离的, 胰腺腺泡的胰管内含有胰蛋白酶抑制物质, 灭活少量的有生物活性或提前激活的酶, 这是胰腺避免自身性消化的生理性防御屏障. 正常情况下, 当胰液进入十二指肠后, 在肠激酶原被激活为有生物活性的消化酶, 对食物进行消化. 任何原因造成酶原被提前激活都是发生AP的始动因素. 胰蛋白酶原激活肽(trypsinogen activation peptides, TAP)是胰蛋白酶原氨基末端的一段短肽, 在胰蛋白酶原激活后转变为活化的胰蛋白酶过程中可以被释放出来, 并直接被释放进入腹腔和血液循环及尿液中^[1]. AP时常伴有血清细胞因子和TAP升高, 因此检测血清细胞因子和TAP变化可直接反映胰蛋白酶原激活的程度, 是胰蛋白酶原激活的分子标志物, 并具有高度的特异性^[2]. 目前学者们认为^[3], 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)早期患者的高死亡率与多器官功能衰竭综合征(multiple organ dysfunction syndromes, MODS)有关, 其主要原因是胰腺在自身消化的基础上产生循环障碍和全身炎性介质诱导的瀑布式的炎症反应. 胰蛋白酶是SAP中器官受损的主要原因, 被活化的胰蛋白酶破坏胰腺自身, 并引起胰腺组织的出血和坏死, 与此同时, 他通过经静脉回流流入血液循环, 并破坏血管的内皮屏障, 导致血管的通透性增高及, 以致大量的血性分泌物从血管中渗出, 导致患者早期出现循环紊乱、多器官出血及血性腹水和胸水. 因此, 如果减少血液中的胰蛋白酶就有以逐渐减轻各器官受损的趋势. 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPKs)家族是多种细胞信号传导的重要枢纽, 其中p38MAPK是研究最为广泛的家族成员之一^[4], p38MAPK通路的激活可促进白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等多种促炎因子的表达和释放, 被认为是调控炎症反应的

中心环节, 与SAP的发生发展密切相关. Karrasch *et al*^[5]把p38MAPK 阻滞剂(CNI1493)应用到AP的试验中, 而且并未发现明显的不良反应, 预示着新型、高效的p38MAPK抑制剂具有临床应用前景. 胰酶的激活在AP过程起着关键作用, 减少胰酶的释放及对其的激活可控制AP的进展, 开发抑制胰酶释放和激活的新药仍是治疗AP的良好突破口.

2 炎性介质的作用

AP无论病因如何, 最终结果总是局部和全身性炎症反应, 这与炎性介质的过度生成有关, 细胞因子可以通过“扳机样作用”触发炎症介质的“瀑布样级联反应”, 使得AP易于从局部病变迅速发展成为全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)^[6].

2.1 TNF- α 基因多态 TNF是AP时最早升高的细胞因子并起着核心作用, 介导胰腺局部和全身的炎症反应. 研究表明^[7]当TNF浓度 $\geq 10^{-8}$ μ /mL时, TNF的产生超过了其受体数量, 可作用于各种炎症细胞, 亚细胞水平, 促进其他细胞因子的产生, 引起连锁和放大的“瀑布效应”, 造成全身组织损伤进一步加重. 最近有实验发现^[8], AP模型的早期存在相对肾上腺功能不全, TNF- α 、IL-1、IL-6可作用于其血管内皮细胞, 使其血栓调节蛋白活性降低, 加重肾脏缺血和形成血栓, 还使炎性细胞激活和NO与氧自由基释放, 直接损伤肾组织, 从而更易引起SAP以致更高的死亡率. TNF- α 是细胞因子网络的启动因子, 可诱导IL-6、IL-8等促炎因子的产生, 是一种重要的全身反应性介质, 在AP的发病过程中起着重要的作用. TNF- α 的产生受转录水平的调节, 其基因多态性在炎性疾病中的作用一直是近几年来研究的热点^[9]. Noh *et al*^[10]发现SAP与轻型急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)患者基因型的比较有显著性差异, 在SAP患者中TNF- α 出现的频率较高. De-Madaria *et al*^[11]发现TNF(-238G/A)与AP患者器官功能衰竭有关. 在IL-6(-174C/C)与胆道性急性胰腺炎有关. 但也有研究表明^[12] TNF(-308G/A)基因多态性与AP发病易感性及病情的发展无关, TNF(-308G/A)不同基因型表达的TNF- α 血清水平在SAP和MAP中相比较也无显著性差别. 急性胆源性胰腺炎的发生发展与TNF- α 基因多态性无关, 但TNF- α 、 β 基因多态性是否对TNF- α 、 β 转录表达存在影响尚难定

■研究前沿

近年来AP发病机制研究领域出现各种学说, 然而他们均未能全面阐述AP病变进程. 因此, 不断深入研究AP的发病机制, 认识参与其复杂病变过程中的各个因素, 是不断提高该病治疗效果的根本途径.

■相关报道

Wittel *et al*的研究显示, 在胆汁酸诱导的AP大鼠模型中, 胆汁酸降低了内质网膜上的钙泵活性, 使Ca²⁺升高, 进而导致胰腺水肿、坏死病理反应.

■创新盘点

本文在广度上从不同侧面综述急性胰腺炎发病机制的相关进展,包括经典的胰腺自身消化学说、炎症介质学说、肠道细菌易位学说、细胞凋亡学说、胰腺腺泡内钙超载学说、高脂血症学说;在深度上侧重于对炎症介质学说的阐述,突出了炎症反应在AP过程中的重要性并强调应引起重视。

论,因为血清TNF- β 的测定本身受到多种因素的影响,如TNF- α 、 β 半衰期短,血清TNF受体的干扰等。

2.2 趋化因子 近年研究显示许多炎症细胞参与AP的发生、发展,前炎症细胞因子和趋化因子(chemokines)对局部组织和远处脏器的损伤起着重要的作用^[13]。趋化因子是一种诱导蛋白,在急性炎症等病理情况下表达增加。趋化因子可分为组成性趋化因子和诱导性或炎症性趋化因子,前者在介导免疫细胞的正常迁徙和发育、血管形成及造血等方面起重要生理作用,而后者在多种因素的刺激和诱导下表达上调,参与组织的防御或炎症过程。因此,通过测定外周血液中相关趋化因子的含量,可能有助于AP的早期诊断和预后的判断。有实验证明^[14]缺乏C-C型趋化因子受体-5(C-C chemokine receptor 5, CCR-5)导致了AP趋化因子水平的增加和诱发更明显的胰腺炎症浸润,这意味着CCR-5的表达可以调节AP的严重程度。IL-8是人体一种强烈的中性粒细胞趋化和激活因子, Panek *et al*^[15]通过同步测定AP患者血清中IL-6、IL-8和TNF- α 水平,发现上述3种因子在入院后24 h即明显升高,且SAP患者显著高于MAP患者,可作为评估SAP的早期血清标志物。Zhang *et al*^[16]研究显示小剂量的多巴胺可有效地减少血清中的IL-6和TNF- α ,其有效作用可能与其增加胰腺循环血量和减少渗透性有关。单核细胞趋化蛋白-1(mononuclear chemotaxis protein 1, MCP-1)是CC型趋化蛋白的一种,对单核细胞有特异性的趋化作用。最近,有实验观察了68例AP患者MCP-1、MIP-1 α 和MIP-1 β 的变化,发现有胰腺局部并发症和(或)远处脏器功能不全的患者,血清和腹水中MCP-1含量明显升高,而且MCP-1水平与脏器功能不全的严重程度显著相关。

2.3 血小板活化因子 大量的血管活性物质如血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)、内皮素、缓激肽等均在胰腺微循环障碍中发挥着重要作用^[15]。PAF作为AP时最关键的强效脂质炎症介质,在加重胰腺微循环障碍,诱导胰腺持续缺血、坏死的同时,又在促进急性炎症反应中起到了中心枢纽的作用^[17]。PAF介导AP的机制可能是^[18]:(1)活化血小板,促使血小板黏附、聚集和血栓形成,导致胰腺的血流灌注不足,胰腺微循环障碍,继而缺血、缺氧、坏死;(2)刺激其他细胞因子及炎症介质,并形成细胞因子间网络调控,加重组织破坏;(3)导致胰腺内游离Ca²⁺

水平升高,损伤细胞,促进胰酶分泌和活化;(4)损伤肠道屏障,导致细菌易位,诱发肠源性感染和内毒素血症;(5)启动和促进中性粒细胞与内皮细胞间的相互作用,促进中性粒细胞和淋巴细胞进入组织间隙;(6)与中性粒细胞表面受体结合,激活其氧化代谢功能,释放超氧化物,促进白细胞黏附和聚集;(7)具有类似乙酰胆碱的作用,增加胰酶分泌。AP时PAF增加血管的通透性,液体渗出,导致浆膜腔积液,血容量不足,引起低血压、休克、循环衰竭。肾脏血液灌注量减少,导致肾前性急性肾衰竭;肺脏毛细血管通透性增加,液体渗出,导致肺间质水肿,急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS);脑血管通透性增加,引起脑水肿,颅内压增高,导致胰源性脑病;肠道的微循环屏障破坏,导致细菌易位;微循环障碍又进一步刺激PAF的产生,加重病情的发展。实验研究发现血小板活化因子受体拮抗剂(platelet-activating factor receptor antagonists, PAF-RA)可减少局部器官和全身炎症反应,预防性使用PAF-RA可减轻PAF介导的炎症损伤和改善AP预后^[19],但使用PAF-RA使用的时间窗,用量及有无全身不良反应等问题有待进一步研究。

炎症介质在AP启动及进展中均扮演着十分重要的作用,尤其是TNF- α 、IL-8、IL-6和PAF等炎症介质的释放,引起炎症级联放大效应,故阻断该类介质的释放及其介导的炎症效应可成为延缓和治疗AP的新作用靶点。

3 肠道细菌易位学说

肠道细菌移位必不可少的3个主要方面^[20]:小肠细菌过度生长、黏膜屏障破坏、免疫应答受损。肠道细菌易位是AP感染的主要原因,而肠道屏障的破坏是细菌易位的前提。正常情况下肠道含500余种常驻细菌,由于受到肠道屏障的阻隔,他们难以突破黏膜移位到肠外组织。肠黏膜缺血、缺氧或缺血-再灌注损伤是介导肠黏膜屏障损伤的重要机制。改善肠道微循环,可致肠黏膜的缺血-再灌注损伤,氧自由基和蛋白酶类的释放增加血管的通透性,造成组织水肿,屏障功能减弱。目前肠道细菌易位的发生途径尚未完全清楚,可能有以下途径^[21]:(1)经血液循环至其他组织;(2)经淋巴系统到淋巴结,再到其他组织;(3)细菌通过受损的肠黏膜直接进入腹腔;(4)肠道细菌通过胆道、胰胆管逆行感染。在调控肠道炎症介质的产生中,核糖聚合酶(poly

ADP-ribose polymerase, PARP)显得特别重要, 他的激活可诱导过氧亚硝基和羟自由基, 在胰腺炎的进展中他可诱导一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS). 有学者还认为细菌首先易位至肠系膜淋巴结再发生血行播散, 如果发生细菌易位、感染等并发症, 则可刺激巨噬细胞产生致炎症细胞因子, 引起循环中细胞因子高峰, 从而过度激活中性粒细胞, 引发多脏器损伤, 最终导致MODS. 由于MODS, 尤其是呼吸功能不全和肾功能障碍是SAP早期死亡的主要原因, 而感染、多器官功能衰竭和腹腔出血可能会影响晚期的死亡率^[6], 因此早期预防和正确的处理方法在降低风险因素上发挥关键作用, 并减少SAP的死亡率.

4 细胞凋亡学说

实验研究发现, 在SAP时细胞存在明显的坏死, 释放细胞内容物和炎症介质, 引起强烈炎症反应, 只有较少的细胞凋亡, 而在轻症胰腺炎中发现有大量的细胞凋亡. 因此, 在发生损伤时可以通过诱导胰腺细胞凋亡的方法, 减轻炎症反应、减少坏死, 而治疗SAP. 近期的研究发现^[22]胰腺腺泡细胞对损伤的反应在评价疾病严重程度中起重要作用. 从这些发现中可进一步推断: 凋亡可能是对AP胰腺腺泡细胞的有利反应, 腺泡细胞通过凋亡的方式死亡来阻止坏死发生的现象可能会降低AP的严重程度. 胰腺腺泡的凋亡指数与疾病的严重程度呈负相关^[23], 在SAP小鼠小肠内给予谷氨酰胺增加了内脏的血流, SAP时谷氨酰胺与凋亡的相互关系值得更进一步的研究. 有实验证实^[24]地塞米松可保护肠系膜淋巴结, 其机制可能通过降低血液中的内毒素、炎症介质及诱导淋巴细胞凋亡. Odinkova *et al*^[25]通过实验发现胰腺炎中细胞色素C的释放是细胞凋亡的中心环节. 细胞凋亡的范围与通过活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)和Ca²⁺与线粒体膜跨电位两者之间的调控有关. 稳定化处理线粒体对抗线粒体膜跨电位的缺失是减轻胰腺炎一项策略. 调控基因Bax和Bcl-2, 可能与胰腺细胞的凋亡有关^[26], 其在病理检测中具有省时和高代表性等优点. 所以, 阐明细胞凋亡在AP发病机制中的调控及作用, 将为AP的临床治疗和并发症防治提供新的思路.

5 胰腺腺泡内钙超载学说

人们很早就开始关注AP发病与血钙水平的关

系, 有研究提示AP时胰腺病损与Ca²⁺分布异常有关后, 腺泡细胞内钙离子浓度便成为研究的热点. Criddle *et al*^[27]证实当AP的超强刺激、酒精代谢物等破坏了Ca²⁺的体内平衡时, Ca²⁺储存池消耗殆尽, 胞液中持续的Ca²⁺升高将导致严重的结果-线粒体持续的去极化, 这可能是消化酶在细胞内过早地被激活并通过开放的线粒体通透转换微孔, 使得细胞内的ATP消耗, 并使能量依靠的Ca²⁺泵失活, 从而引起胞液中Ca²⁺超负荷, 依赖Ca²⁺的细胞继而发生坏死. 然而, 当腺泡细胞的应答不强烈时, Ca²⁺从储存池中释放不完全, 部分线粒体去极化, 细胞的坏死发生相对减少, 可见细胞质内空间性钙释放和腺泡细胞内酶原异常激活引起自身消化是AP发生的关键早期事件. Fischer *et al*^[28]和Wittel *et al*^[29]的研究显示, 在胆汁酸诱导的AP大鼠模型中, 胆汁酸降低了内质网膜上的钙泵活性, 使Ca²⁺升高, 进而导致胰腺水肿、坏死病理反应. Xue *et al*^[30]通过实验发现柴苓承气汤可以上调胰腺组织中Ca²⁺-ATPase(SERCA2) mRNA的表达, 减少细胞内钙超载, 从而减轻胰腺组织病变, 因此认为钙信号的改变直接参与了实验性胰腺炎的发生, 从细胞水平为腺泡细胞钙超载假说提供了直接证据. Criddle *et al*^[27]发现Ca²⁺的持续上升将抑制线粒体的功能, 使能量依靠的细胞膜Ca²⁺泵瘫痪, 而且可以过早的激活消化酶. 可见, 阻断Ca²⁺的持续性升高可保护线粒体功能, 这将有益于AP的治疗. 这些研究提示胰腺腺泡细胞钙超载不仅是引发AP的关键环节, 而且在促进AP发展中起重要作用.

6 高脂血症

大量动物实验、临床研究表明高脂血症是AP的病因之一, 肥胖和向心性肥胖与AP的严重程度有关^[31]. AP可引起一过性甘油三酯(triglycerides, TG)升高, Graesdal *et al*^[32]在实验性诱导犬胰腺炎后检测到血TG水平升高. 分析其原因: (1)胰腺炎时, 全身应激, 血清儿茶酚胺、胰高血糖素、生长激素等脂解激素水平升高, 这些激素作用于脂肪细胞的激素敏感性脂酶, 使脂肪组织的TG分解; (2)应激时胰岛素分泌相对减少或出现胰岛素抵抗, 脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)活性依赖于胰岛素, 因而LPL的活性下降, 引起高TG, 同时卵磷脂酰基转移酶活性也下降, 对高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)表面的胆固醇不能酯化进入HDL核心, 使HDL

■应用要点

本文阐述了研究AP发病机制在对其病变认识和治疗中的重要性, 各种学说研究的不断深入, 对探讨和制定临床治疗AP的理想方案, 减少其并发症和死亡率有一定的现实意义, 同时也为今后科研的方向提供了新思路.

■名词解释

胰蛋白酶原激活肽(TAP): 是胰蛋白酶原氨基末端的一段短肽, 在胰蛋白酶原激活后转变为活化的胰蛋白酶过程中可以被释放出来, 并直接被释放进入腹腔和血液循环及尿液中。

水平下降。Deng *et al*^[33]研究发现内源性的高TG血症可使胰腺炎病理损害明显加重。Segersvärd *et al*^[34]在患AP的大鼠模型中发现, 与瘦大鼠相比, 只在肥胖的大鼠身上看到显示肝损害的脂肪性肝炎和丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平明显升高, 且肥胖大鼠各器官中可检测出更高的TNF- α mRNA, IL-10。Yoon *et al*^[35]通过实验分析发现伴有高脂血症的AP血清中的淀粉酶通常正常或低于正常水平, 其具体机制尚未完全明了。高脂饮食可以导致细胞膜和细胞器膜脂肪酸含量及其构成的比例发生变化^[30], 从而影响信号传导过程, 引起细胞内钙的异常增加, 继而发生细胞坏死。又有实验发现^[36], 分离高脂肪饮食大鼠的胰腺腺泡细胞, 再予胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)刺激后, 其细胞内Ca²⁺的上升高于正常细胞, 从而引发AP。Zhang *et al*^[37]研究指出, 大鼠胰腺腺泡细胞培养液中加入脂肪酸, 结果发现胰腺腺泡细胞的损伤程度与脂肪酸的作用时间和浓度成正比。总之, 高脂血症介导AP的确切关系目前还未明了, 可能与激素、炎症因子及Ca²⁺的调节紊乱有关, 建立高脂大鼠模型研究可能有助于新的发现和突破。

7 结论

虽然AP的病因已牵涉到各种各样的感染性因素, 但其发生可与其他非感染性因素并存, 究竟何种因素为引起AP的触发点尚未明了。最近, Konstantinou *et al*^[38]报道了1例AP合并单纯疱疹病毒感染的患者, 由于胰头水肿压迫胰内胆管导致胰酶过早激活从而诱发AP。AP不论有无细菌感染, 都有内毒素水平增高, 炎症过程本身和内毒素血症均可以刺激机体产生过量细胞因子, 各种细胞因子参与了AP复杂的病理生理过程, 各因素之间既相互独立又相互渗透, 共同促进疾病的发生发展, 但由于目前仍缺少对AP发病机制和病理变化的足够认识, 所以对该病的预防和治疗仍未找到立竿见影的方案。选择性建立动物AP模型, 应当是今后探讨AP发病机制和治疗策略的新视窗。

8 参考文献

- 1 Hashimoto D, Ohmuraya M, Hirota M, Yamamoto A, Suyama K, Ida S, Okumura Y, Takahashi E, Kido H, Araki K, Baba H, Mizushima N, Yamamura K. Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells. *J Cell Biol* 2008; 181: 1065-1072
- 2 Allen HS, Steiner J, Broussard J, Mansfield

- C, Williams DA, Jones B. Serum and urine concentrations of trypsinogen-activation peptide as markers for acute pancreatitis in cats. *Can J Vet Res* 2006; 70: 313-316
- 3 Sha H, Ma Q, Jha RK. Trypsin is the culprit of multiple organ injury with severe acute pancreatitis. *Med Hypotheses* 2009; 72: 180-182
- 4 Zwerina J, Hayer S, Redlich K, Bobacz K, Kollias G, Smolen JS, Schett G. Activation of p38 MAPK is a key step in tumor necrosis factor-mediated inflammatory bone destruction. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 463-472
- 5 Karrasch T, Steinbrecher KA, Allard B, Baldwin AS, Jobin C. Wound-induced p38MAPK-dependent histone H3 phosphorylation correlates with increased COX-2 expression in enterocytes. *J Cell Physiol* 2006; 207: 809-815
- 6 Sun B, Dong CG, Wang G, Jiang HC, Meng QH, Li J, Liu J, Wu LF. [Analysis of fatal risk factors for severe acute pancreatitis: a report of 141 cases] *Zhonghua Wai Ke Zazhi* 2007; 45: 1619-1622
- 7 Zhang XP, Zhang L, Chen LJ, Cheng QH, Wang JM, Cai W, Shen HP, Cai J. Influence of dexamethasone on inflammatory mediators and NF-kappaB expression in multiple organs of rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 548-556
- 8 Muller CA, McArthur N, Belyaev O, Burr W, Werner J, Meiser A, Weyhe D, Büchler MW, Uhl W. The effect of synacthen on acute necrotizing pancreatitis in rats. *Pancreas* 2008; 37: 316-320
- 9 Gulcubuk A, Altunatmaz K, Sonmez K, Haktanir-Yatkin D, Uzun H, Gurel A, Aydin S. Effects of curcumin on tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the late phase of experimental acute pancreatitis. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2006; 53: 49-54
- 10 Noh KW, Pungpapong S, Wallace MB, Woodward TA, Raimondo M. Do cytokine concentrations in pancreatic juice predict the presence of pancreatic diseases? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 782-789
- 11 de-Madaria E, Martínez J, Sempere L, Lozano B, Sánchez-Payá J, Uceda F, Pérez-Mateo M. Cytokine genotypes in acute pancreatitis: association with etiology, severity, and cytokine levels in blood. *Pancreas* 2008; 37: 295-301
- 12 Schneider A, Haas SL, Hildenbrand R, Siegmund S, Reinhard I, Nakovics H, Singer MV, Feick P. Enhanced expression of interleukin-18 in serum and pancreas of patients with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6507-6514
- 13 Shimizu K. Pancreatic stellate cells: molecular mechanism of pancreatic fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 Suppl 1: S119-S121
- 14 Moreno C, Nicaise C, Gustot T, Quertinmont E, Nagy N, Parmentier M, Louis H, Devière J. Chemokine receptor CCR5 deficiency exacerbates cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G1089-G1099
- 15 Panek J, Zasada J, Poźniczek M. [Microcirculatory disturbance in the course of acute pancreatitis] *Przegl Lek* 2007; 64: 435-437
- 16 Zhang S, Peng XG, Liu CC, Liu H, Lu Y. Low-dose dopamine reduces inflammatory factors of acute pancreatitis in rats. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 646-649
- 17 Hackert T, Pfeil D, Hartwig W, Fritz S, Schneider

- L, Gebhard MM, Büchler MW, Werner J. Platelet function in acute experimental pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 439-444
- 18 Xia SH, Hu CX, Zhao ZL, Xia GD, Di Y. Significance of platelet activating factor receptor expression in pancreatic tissues of rats with severe acute pancreatitis and effects of BN52021. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2992-2998
- 19 Chen C, Xia SH, Chen H, Li XH. Therapy for acute pancreatitis with platelet-activating factor receptor antagonists. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4735-4738
- 20 van Minnen LP, Blom M, Timmerman HM, Visser MR, Gooszen HG, Akkermans LM. The use of animal models to study bacterial translocation during acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 682-689
- 21 Liul'ko IV, Kosul'nikov SO, Gorbach DV. [Pathogenetic aspects of surgical treatment of destructive pancreatitis] *Klin Khir* 2007; 22-27
- 22 Lytras D, Manes K, Triantopoulou C, Paraskeva C, Delis S, Avgerinos C, Derveniz C. Persistent early organ failure: defining the high-risk group of patients with severe acute pancreatitis? *Pancreas* 2008; 36: 249-254
- 23 Xu XF, Lou WH, Wang DS, Jin da Y, Ni XL, Wu ZH. Influence of glutamine on pancreatic blood flow and apoptosis of pancreatic acinar in rats with severe acute pancreatitis. *Chin J Dig Dis* 2006; 7: 121-126
- 24 Zhang XP, Xu HM, Jiang YY, Yu S, Cai Y, Lu B, Xie Q, Ju TF. Influence of dexamethasone on mesenteric lymph node of rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3511-3517
- 25 Odinkova IV, Sung KF, Mareninova OA, Hermann K, Evtodienko Y, Andreyev A, Gukovsky I, Gukovskaya AS. Mechanisms regulating cytochrome c release in pancreatic mitochondria. *Gut* 2009; 58: 431-442
- 26 Zhang XP, Tian H, Lu B, Chen L, Xu RJ, Wang KY, Wang ZW, Cheng QH, Shen HP. Tissue microarrays in pathological examination of apoptotic acinar cells induced by dexamethasone in the pancreas of rats with severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 527-536
- 27 Criddle DN, Gerasimenko JV, Baumgartner HK, Jaffar M, Voronina S, Sutton R, Petersen OH, Gerasimenko OV. Calcium signalling and pancreatic cell death: apoptosis or necrosis? *Cell Death Differ* 2007; 14: 1285-1294
- 28 Fischer L, Gukovskaya AS, Penninger JM, Mareninova OA, Friess H, Gukovsky I, Pandol SJ. Phosphatidylinositol 3-kinase facilitates bile acid-induced Ca(2+) responses in pancreatic acinar cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G875-G886
- 29 Wittel UA, Wiech T, Chakraborty S, Boss B, Lauch R, Batra SK, Hopt UT. Taurocholate-induced pancreatitis: a model of severe necrotizing pancreatitis in mice. *Pancreas* 2008; 36: e9-e21
- 30 Xue P, Deng LH, Zhang ZD, Yang XN, Xia Q, Xiang DK, Huang L, Wan MH. Effect of Chaiqinchengqi decoction on sarco/endoplasmic reticulum Ca2+-ATPase mRNA expression of pancreatic tissues in acute pancreatitis rats. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2343-2348
- 31 Sempere L, Martinez J, de Madaria E, Lozano B, Sanchez-Paya J, Jover R, Perez-Mateo M. Obesity and fat distribution imply a greater systemic inflammatory response and a worse prognosis in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2008; 8: 257-264
- 32 Graesdal A. [Severe hypertriglyceridemia--an important cause of pancreatitis] *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008; 128: 1053-1056
- 33 Deng LH, Xue P, Xia Q, Yang XN, Wan MH. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4558-4561
- 34 Segersvård R, Tsai JA, Herrington MK, Wang F. Obesity alters cytokine gene expression and promotes liver injury in rats with acute pancreatitis. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 23-28
- 35 Yoon YK, Ji JH, Mun BS. [Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis] *Korean J Gastroenterol* 2008; 51: 309-313
- 36 Huang G, Yao J, Zeng W, Mizuno Y, Kamm KE, Stull JT, Harding HP, Ron D, Muallem S. ER stress disrupts Ca2+-signaling complexes and Ca2+ regulation in secretory and muscle cells from PERK-knockout mice. *J Cell Sci* 2006; 119: 153-161
- 37 Zhang XP, Wang L, Zhou YF. The pathogenic mechanism of severe acute pancreatitis complicated with renal injury: a review of current knowledge. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 297-306
- 38 Konstantinou GN, Liatsos CN, Patelaros EG, Karagiannis SS, Karnesis LI, Mavrogiannis CC. Acute pancreatitis associated with herpes simplex virus infection: report of a case and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 114-116

同行评价

本文论述急性胰腺炎发病机制进展, 条理清晰, 可读性较强。

编辑 李军亮 电编 何基才