

· 综 述 ·

急性胰腺炎并发多器官功能障碍的肺损伤发病机制

张晓华 李兆申 许国铭 屠振兴

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP)是指急性胰腺炎伴有其他器官功能障碍,或出现坏死、脓肿或假性囊肿等局部并发症者,Ranson评分在 >3分,APACHE II 评分 >8分者^[1]。SAP时常并发多系统器官功能衰竭(multisystem and organ failure, MSOF),成为 SAP 的主要原因。在胰外器官中,尤以肺损伤最为突出,约 20%的 SAP 将并发急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。SAP 患者在发病早期死亡者约占 1/3,其中约半数死于 ARDS^[2]。本文就 SAP 早期并发多器官功能障碍的急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的发病机制作一综述。

1 胰酶的作用

1.1 胰蛋白酶的作用 Hartwig 等^[3]通过静脉注射雨蛙肽(erulein)诱发大鼠轻型水肿性胰腺炎和胆管注射甘氨酸胆酸诱发大鼠重症坏死性胰腺炎模型研究,发现外周血胰蛋白酶原和胰蛋白酶浓度与肺损伤和急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的严重程度有关。将胰蛋白酶或胰蛋白酶原注入健康大鼠,或静脉注射肠激酶激活轻型 AP 时分泌的胰蛋白酶原,发现胰蛋白酶诱发的肺损伤呈剂量依赖性,去除多形核白细胞(polymorphonuclear leukocyte, PMN)可使肺损伤改善;胰蛋白酶原的激活使轻型 AP 时的肺损伤加重。在体外将白细胞与胰蛋白酶原一起孵育可使胰蛋白酶原转化为胰蛋白酶,提示 PMN 参与胰蛋白酶原的激活和 ALI 的发生。

1.2 胰弹性蛋白酶的作用 Jaffray 等^[4]报道,将胰弹性蛋白酶、淀粉酶、脂肪酶或胰蛋白酶注入小鼠腹腔,采用免疫印迹方法检测支气管肺泡灌注液 IκBα/IκBβ 蛋白,并测定肺内核因子(nuclear factor, NF)-κB 的激活、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,

TNF)的基因表达和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO),反映 PMN 浸润的水平;另组小鼠接受 NF-κB 抑制剂 PDTC,注入弹性蛋白酶后检测 TNF 蛋白和肺微血管通透性。发现胰弹性蛋白酶注入后 30min 诱导肺 IκBα/IκBβ 降解,60min 激活 NF-κB 和 TNF 基因表达,随之 4h 时出现 PMN 浸润,24h 出现微血管渗漏。但胰淀粉酶、脂肪酶和蛋白酶则不能引起上述改变。而且,在 p55 TNF 受体缺陷小鼠肺损伤明显减轻,PDTC 显著抑制 TNF 产生和肺微血管渗漏。提示胰弹性蛋白酶累及 NF-κB 第二信使系统途径诱发细胞因子介导的肺损伤。

1.3 磷脂酶 A₂ (phospholipase A₂, PLA₂) 的作用

PLA₂ 是前列腺素和 PAF 生成的限速酶,在多种炎症疾病病理过程中起着关键性作用。AP 时支气管肺泡灌注液中 PLA₂ 水平升高,血清 PLA₂ 的催化活性与疾病的严重程度相关。在 AP 和其他疾病患者血清中具有催化活性 PLA₂ 的细胞来源尚不清楚,可能来自 PMN、巨噬细胞、血小板。用免疫测定法发现有两型 PLA₂: 胰型(I 型)和非胰型(滑液型, II 型)。PLA₂ 的催化活性与 II 型浓度明显相关,而虽然 I 型浓度也增加,但缺乏催化活性。AP 患者 II 型 PLA₂ 可能以非活性形式存在于循环中,对胰腺和胰外器官不构成直接损伤,但可使 PMN 活化而间接地发挥其致伤作用;而 I 型 PLA₂ 则与 AP 及肺损伤程度密切相关^[5]。PLA₂ 活化,分解表面膜磷脂,产生溶血卵磷脂,后者分解肺表面活性物质,增加表面张力或直接破坏肺泡膜。Tsukahara 等^[6]报道,在体外,具有高度 PLA₂ 活性的血清可诱导大鼠肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AMs)产生一氧化氮(nitric oxygen, NO)。50 μg/L PLA₂ 可使正常大鼠 AMs 的 NO 产生、诱生型 NO 合酶 mRNA 表达显著增加,并且使 AMs 对人脐静脉内皮细胞具有细胞毒性作用,这些效应可被 PLA₂ 抑制剂米帕林(mepacrine)显著抑制。在体内,用米帕林治疗的 AP 大鼠支气管肺泡灌注液中 NO²⁻ 和 NO³⁻ 浓度减低(NO 产生降低),PaO₂, 肺水肿和肺

作者单位:200433 上海,解放军第二军医大学胰腺疾病研究所
上海长海医院消化内科

作者简介:张晓华,男,在读博士研究生,副教授

通讯作者:张晓华,021-25070556, E-mail: ZhangXiaohua161@hotmail.com

微血管通透性显著改善。以上研究提示, PLA_2 通过诱导 AMs 释放 NO, 继而导致 ALI。

2 多形核白细胞 (polymorphonuclear leukocytes, PMN) 的作用

关于 AP 与肺损伤之间关系的实验研究最初由 Guice 等^[7]报道, 在雨蛙肽诱导的大鼠 AP 模型中, ALI 特征包括: 3h 时肺泡毛细血管通透性增加 1.8 倍, 肺湿重增加 1.5 倍, 组织学形态定量分析显示, 明显的 PMN 浸润; 6h 时肺泡间质明显出血, 血管内皮细胞破坏。用特异性抗体去除 PMN、用眼镜蛇毒因子阻断补体通路或减少氧自由基产生, ALI 则减轻, 因此推测 AP 时导致补体激活, 随之 PMN 浸润并粘附于肺泡毛细血管内皮细胞, 产生氧自由基, 引起 ALI。Bhatia 等^[8]在缺乏胆碱的乙硫氨酸饲料喂养的小鼠 AP 模型中, 去除 PMN 也可预防 ALI 发生。Frossard 等^[9]采用基因敲除技术使小鼠不能表达细胞间粘附分子 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1), 并用抗 PMN 血清去除 PMN, 通过腹腔注射雨蛙肽或乙硫氨酸饲料喂养诱发小鼠 AP, 发现 AP 时血清、胰腺和肺组织中 ICAM-1 水平升高, 去除小鼠 PMN 或 ICAM-1 基因可使胰腺炎和 ALI 减轻。然而, 同时去除小鼠 PMN 和 ICAM-1 基因减轻胰腺炎和 ALI 的程度并不比其中之一者明显, 而且不能完全预防胰腺炎和 ALI 发生。已知 ICAM-1 在循环中的白细胞粘附于损伤部位的内皮细胞过程中起着关键性作用, 白细胞粘附血管内皮细胞, 随之进入胰腺或肺实质。抗 ICAM-1 受体特异性单克隆抗体可明显减轻肺组织损伤, 减少 PMN 浸润, 使肺微血管通透性减低 $> 50\%$ ^[10]。抗细胞因子诱导的中性粒细胞趋化物 (cytokine induced neutrophil chemoattractant, CINC) 抗体对雨蛙肽诱发的胰腺损害无明显影响, 然而, 它能减低肺内 MPO 活性和肺微血管通透性^[11]。Yamanaka 等^[12]报道, 前列腺素 E_1 通过扩张肺血管, 增加肺血流速度, 减少 PMN 附着于内皮细胞, 干扰 PMN 在肺内聚集, 从而减轻 ALI。以上证据表明, PMN 和 ICAM-1 之间相互作用在决定 AP 的严重程度和 ALI 中起着重要的作用。

3 血小板激活因子 (platelet activating factor, PAF) 的作用

PAF 是一磷脂分子以前体形式储存在细胞膜

内, 它是一种潜在的炎症因子。PAF 的合成通过磷脂酶 A_2 (PLA_2) 激活, 同时合成花生四烯酸及其分解产物。氧自由基释放使细胞内游离钙水平明显增加, 激活 PLA_2 。在炎症和损伤过程中, 多种细胞释放 PAF。PAF 的全身作用包括: 支气管收缩、肺循环高压和全身性低血压; 增强 PMN 粘附于血管内皮细胞, 并通过改变血管内皮细胞内骨架蛋白而增强血管通透性, 促使 PMN 向组织间质迁移^[5]。PAF 可调节胰腺外分泌功能及 AP 时的局部和全身炎症反应, PAF 拮抗剂能减轻实验性 AP 的严重程度, 降低血清淀粉酶、氧化损伤、PMN 浸润和肺损伤。Yamaguchi 等^[13]研究认为, AP 时 PAF 作为 AMs 表达细胞因子诱导的中性粒细胞趋化物的初级信号 (priming signal), PAF 拮抗剂 TCV-309 可有效地预防 AMs 的过度激活, 减轻 ALI。Hofbauer 等^[14]报道, PAF 乙酰水化酶通过降解 PAF 终止其活性, 从而减轻胆胰管结扎诱发的实验性胰腺炎, 并完全预防 ALI 发生。在人 AP II 期临床研究表明, PAF 拮抗剂来昔帕泛 (lexipafant) 是具有潜力的治疗药物。

4 细胞因子的作用

细胞因子是一组低分子量的蛋白质 (16 ~ 25ku), 参与并介导细胞间的相互作用, 现在已知细胞因子达 30 多种, 各自有着不同的结构和生理学特性。每一种细胞因子作用于特定的靶细胞, 产生不同或相同的生物学效应。细胞因子一旦产生, 它不但激活自身, 还能促进其他细胞因子的产生, 引起连锁和放大效应, 即所谓的级联效应 (cascades), 使脏器结构和功能损害, 产生低血压、弥漫性血管内凝血、全身炎症反应综合征和 MOF 等病理生理学改变。近来证实白细胞介素 (interleukin, IL) 和 TNF 在 AP 时局部和全身炎症反应过程中起着关键性作用。Osman 等^[15]采用 5% 鹅去氧胆酸逆行注入胰管并结扎胆管诱发兔 SAP, 诱发前 30min 先用抗 IL-8 单克隆抗体 WS-4 预处理, 发现 WS-4 导致血清 IL-8 和 TNF- α 显著下降, 而且使肺组织 CD11b 和 CD18 阳性细胞数及 PMN 浸润明显减少, ALI 减轻。但是, WS-4 不能改变胰腺坏死程度和血清淀粉酶、脂肪酶、血钙及血糖水平。提示 WS-4 可能通过抑制循环中的 IL-8, TNF α 和肺组织中的粘附分子复合物 CD11b/CD18 而减轻 ALI。Denham 等^[16]

从诱发 SAP 后 18h 获得大鼠胰性腹水,经检测不含细菌、内毒素和细胞因子 IL-1 β , TNF α , IFN- γ 和 IL-6。将胰性腹水静脉注入健康大鼠,24h 时发现支气管肺泡灌液中白细胞数和蛋白质含量增加,肺组织出现 ALI 改变。腹腔注射 p38 丝裂原活化蛋白激酶抑制剂 CNI-1493 可使 ALI 减轻,肺组织 TNF α 减少。以上证据表明,胰性腹水中的某种物质(非内毒素、细菌和细胞因子 IL-1 β , TNF, IFN- γ 或 IL-6)能够诱发健康大鼠 ALI; 丝裂原活化蛋白激酶的抑制使 TNF α 产生减少,从而减轻 ALI。Paszkowski 等^[17]采用 5% 牛磺胆酸钠逆行注入胆管诱发大鼠 SAP 模型,发现胱冬肽酶 caspase 1/ IL-1 β 转化酶抑制剂治疗使 7d 死亡率从 87.5% 下降至 38.9%; 胰腺细胞坏死显著减轻; 胰腺和肺组织 MPO 以及血清 IL-1 β , TNF α 浓度显著下降。提示胱冬肽酶 1/IL-1 β 转化酶激活的细胞因子在决定 SAP 的局部和全身炎症反应中起着关键性作用, IL-1 β 转化酶抑制剂可能是通过抑制胰腺和肺内 PMN 介导的组织损伤而发挥治疗作用。

IL-10 是一种潜在的抗炎因子,它能抑制炎症细胞因子从各种组织释放。Osman 等^[18]在兔 SAP 模型研究中发现, IL-10 激动剂 IT 9302 不能减轻胰腺炎症和坏死程度,但确能降低死亡率和 ALI 发生,可能是通过抑制循环中的 TNF α 、IL-8 和 CD11b/CD18 的表达。IL-10 基因敲除小鼠比野生型小鼠诱发 AP 时的肺水肿、PMN 浸润和肺损伤更明显,阻断 Kupffer 细胞活性对上述改变没有影响,说明内源性 IL-10 在调节 AP 时肺损伤具有重要意义, KC 产生的细胞因子与全身各种其他组织来源的细胞因子相比,对 AP 时肺损伤作用很小^[19]。

5 其他因素

5.1 P 物质的作用 神经肽 P 物质是一种神经递质,也是一种促炎症介质,在炎症过程中通过作用于神经肽 1 受体发挥效应。Bhatia 等^[20]报道,在雨蛙肽诱发的小鼠 AP 模型中, NK1R 基因敲除的小鼠比野生型小鼠血淀粉酶、脂肪酶显著减低, 胰腺 PMN 浸润和腺细胞坏死明显减轻; 肺内 PMN 浸润和肺泡微血管通透性减轻。因此认为, P 物质及 NK1R 在调节 AP 及其相关性 ALI 过程中发挥重要的作用。

5.2 趋化因子受体 CCR1 的作用 趋化因子受体

CCR1 与 β 趋化因子 MIP-1a, RANTES 和 MCP-3 结合介导多种白细胞包括淋巴细胞和巨噬细胞的激活。Gerard 等^[21]研究表明,敲除 CCR-1 受体基因的小鼠在雨蛙肽诱发的 AP 过程中 ALI 减轻,而对胰腺炎症无明显影响,对肺损伤的保护作用与 TNF α 水平减低有关。CCR-1 受体及其 β 趋化因子配体的激活在介导胰腺炎相关性 ALI 中起着重要的作用。

5.3 补体 C5a 的作用 在许多病理状态下,通过补体 C5a 受体发挥作用的 C5a 被认为是一种过敏毒素和趋化因子。然而, Bhatia 等^[22]在敲除 C5aR 或 C5 基因小鼠 AP 模型研究中发现, KO 小鼠比野生型小鼠胰腺炎及其相关性 ALI 更显著,提示在 AP 时 C5a 发挥抗炎症效应。

5.4 游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 的作用 活化的 PLA₂、脂肪酶可分解血脂、细胞膜脂质以及胰周肠系膜脂肪组织而产生 FFA,通过门静脉、淋巴系统进入体循环。FFA 可损伤内皮细胞和肺泡膜,诱导血栓形成。AP 时肝功能受损,血管通透性升高,导致血清白蛋白降低,中和 FFA 能力不足,使 FFA 增加。补充新鲜血浆、白蛋白以降低 FFA,可能有助于减轻 FFA 介导的肺损伤。

6 结语

SAP 肺损伤的发病机制累及多种因素:促炎因素包括胰酶、PMN、ICAM-1、活性氧簇、PAF、P 物质、趋化因子受体 CCR1 和细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-8、干扰素- γ 等;抗炎因素包括 IL-10、C5a 等。关于这些促炎因素和抗炎因素之间的关系及其在 AP 和肺损伤发病过程中的调节作用,是今后值得研究的课题。更多地理解 SAP 及其并发症的发病机制,将有助于更有效的预防和治疗。

参考文献

- Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg, 1993, 128:586-590.
- Steer ML. Relationship between pancreatitis and lung diseases. Respir Physiol, 2001, 128:13-16.
- Hartwig W, Werner J, Jimenez RE, et al. Trypsin and activation of circulating trypsinogen contribute to pancreatitis-associated lung injury. Am J Physiol, 1999, 277: G1008-

- G1016.
- 4 Jaffray C, Yang J, Carter G, et al. Pancreatic elastase activates pulmonary nuclear factor kappa B and inhibitory kappa B, mimicking pancreatitis-associated adult respiratory distress syndrome. *Surgery*, 2000,128:225-231.
 - 5 Formela LJ, Galloway SW, Kingsnorth AN. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *Br J Surg*, 1995,82:6-13.
 - 6 Tsukahara Y, Morisaki T, Horita Y, et al. Phospholipase A2 mediates nitric oxide production by alveolar macrophages and acute lung injury in pancreatitis. *Ann Surg*, 1999,229:385-392.
 - 7 Guice KS, Oldham KT, Johnson KJ, et al. Pancreatitis-induced acute lung injury. An ARDS model. *Ann Surg*, 1988,208:71-77.
 - 8 Bhatia M, Saluja AK, Hofbauer B, et al. The effects of neutrophil depletion on a completely noninvasive model of acute pancreatitis-associated lung injury. *Int J Pancreatol*, 1998,24:77-83.
 - 9 Frossard JL, Saluja A, Bhagat L, et al. The role of intercellular adhesion molecule 1 and neutrophils in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology*, 1999,116:694-701.
 - 10 Lundberg AH, Fukatsu K, Gaber L, et al. Blocking pulmonary ICAM-1 expression ameliorates lung injury in established diet-induced pancreatitis. *Ann Surg*, 2001,233:213-220.
 - 11 Bhatia M, Brady M, Zagorski J, et al. Treatment with neutralising antibody against cytokine induced neutrophil chemoattractant (CINC) protects rats against acute pancreatitis associated lung injury. *Gut*, 2000,47:838-844.
 - 12 Yamanaka K, Saluja AK, Brown GE, et al. Protective effects of prostaglandin E₁ on acute lung injury of caerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Am J Physiol*, 1997,272:G23-G30.
 - 13 Yamaguchi Y, Matsumura F, Liang J, et al. Platelet-activating factor antagonist (TCV-309) attenuates the priming effects of bronchoalveolar macrophages in cerulein-induced pancreatitis rats. *Pancreas*, 1999,18:355-363.
 - 14 Hofbauer B, Saluja AK, Bhatia M, et al. Effect of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase on two models of experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 1998,115:1238-1247.
 - 15 Osman MO, Kristensen JU, Jacobsen NO, et al. A monoclonal anti-interleukin 8 antibody (WS-4) inhibits cytokine response and acute lung injury in experimental severe acute necrotising pancreatitis in rabbits. *Gut*, 1998,43:232-239.
 - 16 Denham W, Yang J, Wang H, et al. Inhibition of p38 mitogen activated kinase attenuates the severity of pancreatitis-induced adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 2000,28:2567-2572.
 - 17 Paszkowski AS, Rau B, Mayer JM, et al. Therapeutic application of caspase 1/interleukin-1 beta-converting enzyme inhibitor decreases the death rate in severe acute experimental pancreatitis. *Ann Surg*, 2002,235:68-76.
 - 18 Osman MO, Jacobsen NO, Kristensen JU, et al. IT 9302, a synthetic interleukin-10 agonist, diminishes acute lung injury in rabbits with acute necrotizing pancreatitis. *Surgery*, 1998,124:584-592.
 - 19 Gloor B, Todd KE, Lane JS, et al. Mechanism of increased lung injury after acute pancreatitis in IL-10 knockout mice. *J Surg Res*, 1998,80:110-114.
 - 20 Bhatia M, Saluja AK, Hofbauer B, et al. Role of substance P and the neurokinin 1 receptor in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998,95:4760-4765.
 - 21 Gerard C, Frossard JL, Bhatia M, et al. Targeted disruption of the beta-chemokine receptor CCR1 protects against pancreatitis-associated lung injury. *J Clin Invest*, 1997,100:2022-2027.
 - 22 Bhatia M, Saluja AK, Singh VP, et al. Complement factor C5a exerts an anti-inflammatory effect in acute pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001,280:G974-G978.

(收稿日期:2002-09-09)

(本文编辑 周宇红)