

胰腺炎急性胃肠损伤研究进展

龚佳佳*, 施荣杰#, 何云华, 牛雨薇

大理大学第一附属医院消化内科, 云南 大理

收稿日期: 2024年4月7日; 录用日期: 2024年5月1日; 发布日期: 2024年5月9日

摘要

急性胰腺炎是一种临床中较为常见的疾病, 主要由胰酶的异常活化导致对自身及邻近脏器的消化, 从而引发胰腺部位的炎症反应。该疾病的发生通常由暴饮暴食、胆道结石、血脂异常、过量饮酒以及感染等多种因素引发。近年来, 随着中国经济的蓬勃发展和全民生活素质的提高, 人们的膳食选择发生了翻天覆地的变化。与此同时, 急性胰腺炎的发病频率、重症病例的转化率以及患者的死亡比例也以每年攀升的趋势发展, 这对广大患者的身体健康和生活品质带来了严峻的挑战。而急性胰腺炎患者病情严重时, 释放的炎症递质及组织坏死物质会影响胃肠道功能, 若治疗不及时, 可能进一步引起肠道菌群失衡及肠源性内毒素血症, 从而诱发感染性胰腺坏死, 影响患者预后。急性胃肠道功能损伤可能会引发失控性炎症反应, 导致胰腺以及其他器官的进一步损害, 形成恶性循环, 严重时可能发展为多器官功能障碍综合征, 因此胃肠道是AP诊治过程中不可或缺的一环。现就国内外在此领域的研究, 对急性胰腺炎胃肠损伤的研究进展做一个概述, 期望能够提供一套更为高效的早期诊断和治疗胰腺炎急性胃肠损伤的参考方案。

关键词

急性胰腺炎, 急性胃肠损伤, 研究进展

Research Progress of Acute Gastrointestinal Injury in Pancreatitis

Jiajia Gong*, Rongjie Shi#, Yunhua He, Yuwei Niu

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Apr. 7th, 2024; accepted: May 1st, 2024; published: May 9th, 2024

Abstract

Acute pancreatitis is a relatively common disease. It is mainly caused by irregular activation of

*第一作者。

#通讯作者。

pancreatic enzymes, leading to autolysis of the pancreas and surrounding organs, and initiating an inflammatory response within the pancreas. The disease is usually triggered by a variety of factors, including overeating, gallstone disease, dyslipidemia, excessive alcohol consumption, and infections. In recent years, as China's economy has prospered and the general population's standard of living has improved, there have been notable changes in people's dietary habits. Currently, the frequency of acute pancreatitis, the conversion rate of severe cases, and the proportion of patients who die have been steadily escalating annually, posing significant challenges to the health and quality of life of a substantial portion of patients. When patients with acute pancreatitis are critically ill, released inflammatory transmitters and tissue necrosis substances can negatively affect the functioning of the gastrointestinal tract. If not treated quickly, it may further worsen the imbalance in intestinal flora and lead to enterogenous endotoxemia, potentially causing infectious pancreatic necrosis and further affecting patient outcomes. Gastrointestinal dysfunction can trigger an unregulated inflammatory response, leading to additional damage to the pancreas and other organs, establishing a vicious cycle that can potentially develop into multiple organ dysfunction syndrome in severe cases. Therefore, the gastrointestinal tract plays a pivotal role in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis. This article summarizes the research progress of gastrointestinal injury in acute pancreatitis at home and abroad, aiming to provide a more effective reference for the early diagnosis and treatment of acute gastrointestinal injury in pancreatitis.

Keywords

Acute Pancreatitis, Acute Gastrointestinal Injury, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 胰腺炎的发病机制

关于急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的发病机制,近年来出现多种学说,其中被人们广泛接受的是的消化酶如胰蛋白酶在胰腺内异常活化导致自身消化的急性化学性炎症[1],其次还有钙超载、自噬流受损、线粒体等细胞器功能障碍、内质网应激失衡、感染、炎症反应等,另外胰腺导管上皮细胞在 AP 发生发展中亦起着重要作用[2]。其中英国利物浦大学的 Petersen 和 Sutton 教授在 1995 年提出胰腺腺泡细胞“钙超载”是急性胰腺炎的重要诱因[3],短暂性胰管内压力升高引起腺泡细胞出现典型的 peak-plateau 病理性钙信号,是胰管高压诱发胰腺炎的重要原因[4]。自噬是细胞质物质被输送至溶酶体并被溶酶体水解酶降解的多种途径的总称,分为巨自噬、分子伴侣介导的自噬和微自噬。其中巨自噬研究最为广泛,需要从头形成自噬小体,由多种蛋白复合体形成吞噬泡,在吞噬泡闭合过程中,胞质内 LC3-I 被脂化成 LC3-II 并特异性的转移至自噬小体膜上,而后自噬小体与晚期胞内体、溶酶体融合,进而形成具有单层膜结构的自噬溶酶体,并降解胞质内物质[5]。胰腺炎发生时,LC3-I 向 LC3-II 的转换明显增加,p62(自噬适配蛋白)由于无法被溶酶体酶降解导致其持续堆积,提示自噬被持续激活。胰蛋白酶原活化一直被认为是急性胰腺炎发生的重要起始因素,且胰蛋白酶原激活被认为与自噬受损/迟缓相关[6]。近年来,许多研究证实多种免疫细胞和细胞因子均参与在 AP 的发生发展过程中,如中性粒细胞、巨噬细胞、肿瘤坏死因子- α 、IL-6、IL-1 β 、巨噬细胞抑制因子等[7] [8]。AP 早期的免疫反应以释放促炎细胞因子,引发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),随之而来的是与免疫抑制有关的代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS),参与调控胰腺坏死的继发

性感染。过去几十年来,随着研究逐渐深入,AP的发病机制有了一定进展,但仍尚不十分明确,因AP发病的危险因素愈来愈多,发病率及病死率逐年上升,且累及胰腺外器官众多,不仅仅局限在消化系统,其发病机制仍需倾注更多的注意力,继续深入研究,以便于更精确地掌握疾病特点,更好地服务于临床,改善AP预后、降低死亡率。

2. AP 并发胃肠道损伤发病机制

2.1. 胃肠蠕动功能障碍

胃肠运动受到神经、内分泌、肌源性调控,此外炎症因子、胰腺炎相关性腹腔积液(PAAF)、微循环障碍及氧自由基损伤、肠能量减少等均会影响胃肠道功能[9]。胃肠损伤与AP密切相关,早期治疗急性胃肠损伤是治疗AP的重要环节[10]。

2.1.1. 炎症介质的过度表达

AP早期单核巨噬细胞激活释放大促炎因子等并上调环氧合酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2)表达,产生前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2),引起胃肠功能障碍并加重全身炎症反应[11]。研究发现给予大鼠白介素1(IL-1)、白介素6(IL-6)可影响大鼠结肠黏膜离子转运参数变化、神经递质发生改变,平滑肌收缩反应减少,从而引起结肠运转功能障碍[12]。在急性胰腺炎的早期炎症阶段,IL-6的大量释放会刺激肝脏合成急性时相蛋白。TNF- α 可以通过上调黏附分子、一氧化氮(nitric oxide, NO)和氧自由基的水平,损伤血管内皮细胞,促进血栓的形成,导致局部缺血组织的损伤。此外, TNF- α 还可以刺激C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的合成并促进IL-6的过度表达,进一步放大炎症反应。

2.1.2. 胃肠激素变化

胃肠激素在胃肠道的运动过程中扮演了重要的调节角色。其中,胃动素(Motilin, MTL)是小肠上部隐窝的上皮细胞产生并分泌的,作用于胃和小肠平滑肌细胞膜上的胃动素受体从而刺激胃肠道平滑肌收缩;MTL亦可作用于迷走神经上的受体,促进乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)的释放,从而进一步增强胃肠道运动[13]。MTL呈周期放,峰值在MMCIII相出现,是MMC的启动因素[14]。AP并发胃肠动力障碍时,MTL水平明显减少,治疗后MTL水平升高、肠蠕动随之增加[15]。血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)是一种主要存在于消化道黏膜下层和肌间神经丛中的生物活性肽,被认为是NAAC抑制系统释放的抑制性神经递质之一[16][17]。VIP能通过特定的VIP受体结合或诱导一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)释放NO,使消化道平滑肌松弛,从而导致胃排空延迟和小肠运动受到抑制。研究表明AP患者中,VIP能通过影响胃肠道平滑肌电活动而导致胃肠蠕动功能障碍。Wang等人[18]发现AP患者的血清MTL水平会降低,而血清VIP水平升高,说明胃肠激素的变化可能是导致胃肠蠕动功能障碍的原因之一。此外,生长激素、胃泌素、胆囊收缩素等胃肠道激素也参与调节胃肠道蠕动功能,但其作用机制尚未完全明确,仍需要进一步研究。

2.2. 胃肠道的黏膜损害

2.2.1. 消化性溃疡(PU)

AP患者常合并胃肠黏膜损害,内镜检查排除充血、糜烂、水肿等主观黏膜病变,PU检出率高达52.6%[19]。目前,急性胰腺炎并发消化性溃疡的确切机制仍不完全明确,但多项研究表明这可能与以下因素有关:1)胰腺病变引发的致胃肠道黏膜损害的因素增加以及黏膜抵抗外界破坏的能力减弱。例如,黏膜缺血、交感神经兴奋、胰蛋白酶浓度增高导致血液呈高凝状态、激肽释放酶被激活等因素都可能导致血管收缩,从而使胃黏膜血流减少,黏膜保护能力降低,最终导致胃黏膜溃疡的形成。2)急性胰腺炎还可能

增加溶血卵磷脂及组胺等物质的释放, 这些物质能破坏溶酶体膜并释放大量的炎症介质, 从而引发黏膜应激性损害。3) 急性胰腺炎患者的胃肠蠕动功能障碍, 因肠道运动减弱导致幽门关闭不全, 使得大量胆汁、胰液及十二指肠液反流进入胃内, 胃内的酸性物质持续累积, 进一步破坏黏膜屏障, 导致应激性溃疡的形成。有研究[20]表明早期使用质子泵抑制剂可以有效预防急性胰腺炎患者应激性溃疡的发生。

2.2.2. 消化道出血

上消化道出血在急性胰腺炎中较少见, 然而一旦发生, 往往提示病情严重且预后不良, 病死率较高[21][22]。如果短期内出血量超过 1000 mL 则是胃肠道功能衰竭的体现, 胰腺坏死、脓毒症、胰腺脓肿、囊肿和器官衰竭均是出血的高危因素[23]。胰腺或胰周脓肿、组织缺血坏死、消化酶破坏组织、细菌污染联合作用穿破邻近的胃和横结肠, 可导致消化道出血; 如穿破邻近血管导致破裂可引起血性腹腔积液。胰酶侵蚀胰腺胰周重要血管, 导致血管急性破裂或形成假性动脉瘤破裂出血。脾静脉被局部炎性病变或假性囊肿压迫造成的 AP 血液高凝状态, 容易发生脾静脉栓塞, 形成“左侧门静脉高压症”[24], 导致胃底曲张静脉破裂出血。强烈的恶心和呕吐可能会导致食管-贲门黏膜撕裂。此外, 在进行胃肠减压的过程中, 如果胃管的安置和留置方法不当或时间过长, 也可能导致黏膜的损伤和出血。

3. 评分系统

3.1. 急性胃肠损伤分级

2012 年欧洲危重病学会明确定义了急性胃肠损伤(acute gastrointestinal injury, AGI)并对其进行分级[10]: 急性胃肠损伤是由于急性疾病而引起的重症患者的胃肠功能障碍, 根据其严重程度可分为 4 级, I 级: 胃肠功能部分受损, 此阶段存在胃肠道功能障碍和衰竭的风险; II 级: 胃肠功能不全; III 级: 胃肠功能衰竭; IV 级: 胃肠功能衰竭并伴有远隔器官功能障碍。文中详细论述了急性胃肠损伤的临床表现, 包括但不限于以下几个方面: 1) 喂养不耐受综合征(Feeding Intolerance Syndrome), 主要是指由呕吐、高胃残留、腹泻、胃肠道出血以及肠内瘘等多种病因引起的肠内营养耐受性不良的一系列症状。2) 呕吐: 任何可见的胃内容物的反流, 不论数量的多少。3) 腹腔内高压(Intra-abdominal Hypertension, IAH): 在 1~6 小时内至少进行两次腹内压测量, 且两次测量结果均需满足腹内压均大于等于 12 mmHg。4) 腹腔间室综合征(Abdominal Compartment Syndrome, ACS)是指在经过 2 次标准化的测量后, 腹内压持续增高 ≥ 20 mmHg, 且每次间隔至少 1~6 小时, 并且伴随着新发的器官功能障碍。5) 胃潴留: 一次性胃液回抽量大于 200 mL 可诊断为大量胃潴留。6) 腹泻: 每天至少 3 次稀便或软便, 且大便总量超过 200~250 g (或每日超过 250 mL)。7) 消化道出血: 消化道出血, 是指任何部位的消化道出血, 包括呕吐物、胃肠引流液及大便隐血阳性的情况。8) 麻痹性肠梗阻或下消化道麻痹: 在没有机械性梗阻的情况下, 患者的肛门在 3 天或以上时间内停止排便, 同时肠鸣音可能存在或消失。9) 肠鸣音异常: 包括肠鸣音消失和肠鸣音亢进。10) 肠道扩张: 腹平片或腹 CT 上结肠直径超过 6 cm (盲肠大于 9 cm)或小肠直径超过 3 cm [25]。有研究表明, AGI 评分在预测急性胰腺炎的严重程度中具有不错的评估作用。AGI 分级与 AP 患者死亡率呈正相关, 是死亡率的独立危险因素[10]。AGI > 2, 可以判断 AP 为中度重症急性胰腺炎(Moderately Severe Acute Pancreatitis, MSAP)或重度急性胰腺炎(Moderately Severe Acute Pancreatitis, SAP), 当 AGI ≤ 1 时, 可判断为轻度急性胰腺炎(Mild Acute Pancreatitis, MAP) [25]。尽管已经详细描述了急性胃肠损伤的临床表现, 但是这些表现仍然比较笼统, 特别是恶心、呕吐等症状难以同慢性胃肠道疾病区分开来。

3.2. 胃肠功能衰竭评分

2008 年 Annika Reintam 等依据胃肠道症状和腹腔内高压(IAH)提出一个 5 级量表——胃肠道衰竭评

分(Gastrointestinal Failure Score, GIF), 根据症状对胃肠功能障碍进行评分, 具体标准[26]如下: 1) 胃肠功能正常评为 0 分; 2) 腹腔手术后 3 天肠内喂养不能达到计算需水量的 50%或者不能喂养评为 1 分; 3) 2 分: 存在食物不耐受(由于胃吸水量大、呕吐、肠胀或严重腹泻而不适用于肠内喂养)或存在腹腔内高压, 评为 2 分; 4) 食物不耐受和腹腔内高压, 评为 3 分; 5) 出现腹腔间隔室综合征评为 4 分。文中指出进入 ICU 前 3 天的平均 GIF 评分是 AP 并发胃肠功能损伤患者死亡的独立危险因素; 胃肠功能衰竭(腹腔内高压 + 腹腔间隔室综合征)的发展与 ICU 和 90 天死亡率显著升高相关。胃肠功能衰竭是急性胰腺炎患者重要的器官功能衰竭, 在预测 AP 死亡率方面价值很高[27]。GIF 评分值越高, AP 患者死亡率越高。有研究表明 GIF 评分系统可有效用于胰腺炎患者预后判断, 联合 SOFA 评分系统对 AP 患者预后进行评估的效能高于单独使用 SOFA 评分评估的效能[28]。国内学者熊波[29]等研究证明 GIF 评分能较为精准地评定 AP 患者胃肠功能障碍, APACHEII 评分、MCTS 评分能反映急性胰腺炎早期胃肠功能障碍情况, 但胃肠功能损伤的诊断标准仍存在一定局限性。例如, 腹腔内高压, 定义为腹腔内压力升高且伴随着腹壁顺应性的降低, 不仅仅是胃肠系统疾病的表征。

4. 血清生物学指标

4.1. 肠脂肪酸结合蛋白

肠脂肪酸结合蛋白(Intestinal Fatty Acid-Binding Protein, I-FABP)是一种小胞质蛋白, 为水溶性, 它仅肠细胞(小肠单层柱状上皮细胞)中合成、分泌, 在肠系膜细胞损伤时迅速释放到循环中[30] [31], 由肾脏过滤通过尿液排出体外。在成人阶段, I-FABP 仅存在于胃、十二指肠、空肠和回肠黏膜中, 显示出较高的器官特异性。血浆中的 I-FABP 寿命短(11 min), 几乎可以实时跟踪缺血性肠细胞损伤[32], 但肾功能损伤可能会延迟血浆 I-FABP 的清除[33]。急性肠缺血再灌注大鼠模型在肠黏膜损伤早期显示 iFABP 升高[34], 多项临床研究证实 iFABP 升高是胃肠道黏膜损伤的特异性标志物。虽然 iFABP 的来源被认为是肠黏膜细胞, 有学者研究证明 iFABP 作为肠缺血生物标志物的作用机理尚不清楚, 我们仍需要进一步研究其局部病变地慢性化过程来明确其作用机理[35] [36] [37] [38]。

4.2. 谷胱甘肽 s-转移酶

谷胱甘肽 s-转移酶(Glutathione s-transferase, GSTs)是一类在巯基丁酸合成的初始阶段有活性的酶, 参与细胞内毒素解毒的胞质酶家族[39]。GST 的 α -亚基存在于肾脏、肝脏和小肠中。血浆 α -GST 水平被认为是肝损伤、贫血、再灌注损伤的良好标志物, 同时是小肠缺血的敏感标志物[40] [41]。肠是对缺血再灌注损伤最敏感的组织之一。肠的再灌注常伴有粘膜通透性增加和溃疡。谷胱甘肽 s-转移酶蛋白存在于肠道中, 并且主要分布在肠上皮细胞的内层黏膜, 这也是应激性刺激后包括缺血在内的大多数肠道损伤最常见的起始部位。GST 同工酶的异质分布在小肠中表现为 α 亚型存在于绒毛肠细胞, 而 μ 和 II 亚型更多的定植于隐窝[42]。Khurana [43]等人发现, GST 反映了肠细胞和隐窝损伤的动态过程, 从最初的损伤导致肠浅表细胞损失到绒毛和隐窝损失并伴有血管血栓形成。AP 患者肠缺血若得不到解决将是致命的, 然而缺血早期在临床上并不易被察觉, 通常在出现不可逆缺血损伤后才能被诊断, 随之而来的还有细菌易位及腹膜炎, 增加了 AP 患者死亡率。

4.3. D-乳酸

人体含有两类乳酸, 即 L 型与 D 型, 其中 90%以上为 L 型乳酸, 可以用来评估全身组织灌注情况。D-乳酸是 L-乳酸的立体异构体, 仅作为发酵产物由结肠细菌产生, 水平升高与感染引起的细菌过度生长[44]、短肠综合征与肠系膜梗死有关[45] [46]。乳酸生成菌(lactate-production bacteria, LAB)是一种结肠内

的细菌,既可以生成 L-乳酸,也可以生成 D-乳酸[47]。在生理状态下,肠道中的细菌、代谢产物以及毒素处于平衡状态,且肠道具有机械屏障、化学屏障、生物屏障和免疫屏障等四层保护屏障,能有效防止这些物质进入人体循环系统,因此肠道细菌产生的 D-乳酸难以进入血液循环,但当微生物组的组成被破坏时,如细菌多样性减少、肠道内细菌移位或某些细菌生长过度,就会出现微生态失调,是一种促进疾病的状态[48]。生态失调时肠道 D-乳酸生成升高导致其在血液中能检测到,D-乳酸在血液中过度积累可引起代谢性酸中毒,也称为 D-乳酸酸中毒[49] [50]。血 D-乳酸水平大于 3 mmol/L 时[51],被定义为 D-乳酸酸中毒,以严重的神经系统症状和代谢性酸中毒为特征,症状包括精神错乱、定向障碍、说话困难和共济失调等。在严重的情况下,D-乳酸酸中毒会导致昏迷甚至死亡。在生理状态下,由于体内缺乏有效代谢 D-乳酸的 D-乳酸脱氢酶,仅有少量的 2-D-乳酸脱氢酶,且与 D-乳酸脱氢酶相比,其活性低,不能大量分解 D-乳酸,同时 D-乳酸在肾脏中代谢、清除率较低,这两个原因导致 D-乳酸在体内的代谢速度较为缓慢。有研究报道[52],D-乳酸与急性肠缺血再灌注损伤大鼠肠道相关,可作为诊断急性肠缺血再灌注损伤的标志物。

4.4. 瓜氨酸

瓜氨酸(citrulline, Cit)是一种非蛋白类的 α -氨基酸,由肠上皮细胞产生,它不仅作为鸟氨酸-尿素循环的关键中间代谢产物,而且还能在人体消化系统中通过谷氨酸合成,瓜氨酸经肠道进入门脉系统后,并未被肝脏吸收、代谢分解,而是大量进入肾脏近曲小管上皮细胞内,在此经过复杂的生物化学变化,最终转化为精氨酸后经尿液排出体外[53]。因此,血清中的瓜氨酸水平主要由肠上皮细胞的产生速度和肾小管上皮细胞的降解速度所决定。因重症急性胰腺炎患者的系统性炎症反应综合征(SIRS)和败血症可能与肠细胞急性功能障碍有关,而急性胃肠损伤可以被定义为肠细胞急性功能障碍或质量急剧下降,所以近年来部分学者将瓜氨酸被应用在评价 SAP 患者胃肠功能中。然而,当急性重症胰腺炎患者出现肾脏功能衰竭的并发症时,肠道粘膜上皮细胞会出现严重的坏死现象,这将显著降低瓜氨酸的生成量。但由于其转换与代谢过程受到阻碍,患者体内血清中的瓜氨酸含量反而会上升,这使得我们在对 AP 引起的急性胃肠损伤进行评估的工作中,将无法通过瓜氨酸来清晰地反映出患者胃肠道的生理功能状态[54]。有研究证明瓜氨酸可以作为胃肠损伤生物标记物以及 AP 患者的预后指标[55]。

5. 急性胰腺炎急性胃肠损伤的治疗

对于急性胰腺炎急性胃肠损伤,主要是积极治疗急性胰腺炎,控制感染,解除除胃肠道的梗阻、麻痹及其他诱因,同时根据胃肠道功能损伤的不同特点和表现给予对症治疗。

2012 年欧洲重症监护医学学会急性胃肠损伤共识将 AGI 分为 4 级,并分别给予相应处理方案[10]: I 级(胃肠功能部分受损):在发现急性胃肠损伤 24~48 小时内,应通过静脉注射补充液体、尽早给予肠内喂养,但应尽量避免使用损害胃肠道功能的药物(如儿茶酚胺,阿片类药物),无需给予针对胃肠道的治疗。II 级(胃肠功能不全):给与减轻腹内压、促运动疗法、肠内营养等治疗措施。III 级(胃肠功能衰竭):我们需要对潜在胆囊炎、腹膜炎进行全面的诊断和排除,同时,必须对腹腔内高压进行严密的监测和治疗,以确保患者的生命安全。此外,停用胃肠麻痹药无(如安定等镇静药),减低院内感染风险,在条件允许的情况下,可以试探性地给与肠外营养。IV 级(胃肠功能衰竭):此时内科保守治疗并不能缓解病情,需转至外科行剖腹探查手术或其他急救处理。

目前临床上中药灌肠治疗已被广泛应用在急性胰腺炎患者中,合并急性胃肠损伤时,可以用大黄水灌肠、胃管注射药物或者幽门管注射药物,大黄通过抑制花生四烯酸的代谢,能够有效地阻止炎症物质的合成,还能促进胃黏膜前列腺素释放,有效降低胃液酸度,促进胃黏膜以及肠胃功能恢复正常[56]。芒

硝具有泻下攻积、导滞通便、逐瘀通经的功效[57]。同样,采用芒硝外敷在肚脐处治疗这样的病人,也能通过抑制炎症反应的方式,加速肠道水肿的消退,同时减轻肠麻木的症状,进而更有效地提升胃肠道的血液循环流量[58]。郭叔兵等研究表明[59]大黄、芒硝联合使用可减轻腹胀程度,促进肠道蠕动,为加快早期肠内营养提供有利条件。大黄、芒硝为我国传统中药,在外治法的运用中具有效果显著、不良反应少等优点。对于合并腹痛呕吐、需要持续胃肠减压、禁食水或手术后无法口服药物等特殊情况的患者,在临床上采用中药灌肠治疗更便捷、有效。

6. 总结与展望

当急性胰腺炎(AP)发展为重症急性胰腺炎(SAP)后,炎症介质的释放、细胞外液渗透至组织间隙以及组织坏死等情况通常会给胃肠系统的正常运作带来极大的负面效应。众所周知,胃肠系统不仅是人体内部最大的“微生物储存器”,同时也是抵御外来病原体入侵的首要屏障之一。在 AP 的病理生理变化过程中,肠道作为最先接触到炎症损害的器官,首先受到损害,一旦发生肠道菌群发生移位、肠源性内毒素血症,就有可能进一步诱发感染性胰腺坏死、肠道通透性增加,原本应被阻隔在外的多种细菌和内毒素等有害物质侵入血液循环,进而引发更为复杂且致命的并发症如脓毒血症以及多器官功能衰竭(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。因此可以说胃肠道是 AP 向重症转化的重要枢纽。当前的临床实践中尚缺乏对于并发急性胃肠损伤的 AP 患者进行客观评估的指标或相应的评分体系,致使这类患者得不到及时而准确的临床干预治疗。当患者表现出诸如腹胀、肠道蠕动减缓等临床征象时才采取相应措施,其疾病可能已然发展至相当严重的阶段。尽管国内外专家学者为之付出巨大努力,开展了多项针对不同评分系统以及血清学标志物的研究,然而直至目前仍未能发现具有高度特异性的关键血清学指标。故此,在未来的急性胰腺炎研究领域中,我们有必要进一步寻求能够精准反映病情变化的研究指标,以便在病程早期便能开展及时有效的医疗干预。

参考文献

- [1] Peng, Y., Li, Y., Yang, Y., *et al.* (2023) The Role and Potential Regulatory Mechanism of STING Modulated Macrophage Apoptosis and Differentiation in Severe Acute Pancreatitis-Associated Lung Injury. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **43**, 455-468. <https://doi.org/10.1089/jir.2023.0077>
- [2] 丁柏成, 吴雪生, 张剑林. 血液相关指标对急性胰腺炎病情严重程度评估及预后的预测价值[J]. 肝胆外科杂志, 2021, 29(6): 440-444.
- [3] Ward, J.B., Petersen, O.H., Jenkins, S.A., *et al.* (1995) Is an Elevated Concentration of Acinar Cytosolic Free Ionised Calcium the Trigger for Acute Pancreatitis? *The Lancet*, **346**, 1016-1019. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91695-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91695-4)
- [4] 彭凯新, 文礼. 急性胰腺炎的发病机制研究进展及未来展望[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2024, 45(2): 167-177.
- [5] Wen, L., Javed, T.A., Yimlamai, D., *et al.* (2018) Transient High Pressure in Pancreatic Ducts Promotes Inflammation and Alters Tight Junctions via Calcineurin Signaling in Mice. *Gastroenterology*, **155**, 1250-1263. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.036>
- [6] Gukovskaya, A.S., Gukovsky, I., Algül, H., *et al.* (2017) Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology*, **153**, 1212-1226. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.08.071>
- [7] Voronina, S., Chvanov, M., De Faveri, F., *et al.* (2022) Autophagy, Acute Pancreatitis and the Metamorphoses of a Trypsinogen-Activating Organelle. *Cells*, **11**, Article 2514. <https://doi.org/10.3390/cells11162514>
- [8] Lugea, A., Waldron, R.T., Mareninova, O.A., *et al.* (2017) Human Pancreatic Acinar Cells: Proteomic Characterization, Physiologic Responses, and Organellar Disorders in ex Vivo Pancreatitis. *The American Journal of Pathology*, **187**, 2726-2743. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.08.017>
- [9] Petrov, M.S. and Windsor, J.A. (2013) Nutritional Management of Acute Pancreatitis: The Concept of ‘Gut Rousing’. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, **16**, 557-563. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283638ed1>

- [10] Reintam, B.A., Malbrain, M.L., Starkopf, J., *et al.* (2012) Gastrointestinal Function in Intensive Care Patients: Terminology, Definitions and Management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Medicine*, **38**, 384-394. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2459-y>
- [11] Malmström, M.L., Hansen, M.B., Andersen, A.M., *et al.* (2012) Cytokines and Organ Failure in Acute Pancreatitis: Inflammatory Response in Acute Pancreatitis. *Pancreas*, **41**, 271-277. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182240552>
- [12] Li, A., Xiong, J. and Chen, Z. (2012) IL-6, TNF- α , and iNOS Is Associated with Decreased Colonic Contraction in Rats with Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Journal of Surgical Research*, **178**, e51-e57. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.12.039>
- [13] Miyano, Y., Sakata, I., Kuroda, K., *et al.* (2013) The Role of the Vagus Nerve in the Migrating Motor Complex and Ghrelin- and Motilin-Induced Gastric Contraction in Suncus. *PLOS ONE*, **8**, e64777. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064777>
- [14] Zietlow, A., Nakajima, H., Taniguchi, H., *et al.* (2010) Association between Plasma Ghrelin and Motilin Levels during MMC Cycle in Conscious Dogs. *Regulatory Peptides*, **164**, 78-82. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2010.05.006>
- [15] 王强, 唐才喜, 王湘英, 等. 清胰汤改善重症急性胰腺炎大鼠胃肠动力的机制研究[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(3): 275-280.
- [16] D'Amato, M., De Beurme, F.A. and Lefebvre, R.A. (1988) Comparison of the Effect of Vasoactive Intestinal Polypeptide and Non-Adrenergic Non-Cholinergic Neurone Stimulation in the Cat Gastric Fundus. *European Journal of Pharmacology*, **152**, 71-82. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(88\)90837-0](https://doi.org/10.1016/0014-2999(88)90837-0)
- [17] Grider, J.R. and Rivier, J.R. (1990) Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) as Transmitter of Inhibitory Motor Neurons of the Gut: Evidence from the Use of Selective VIP Antagonists and VIP Antiserum. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **253**, 738-742.
- [18] Wang, X., Gong, Z., Wu, K., *et al.* (2003) Gastrointestinal Dysmotility in Patients with Acute Pancreatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 57-62. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2003.02898.x>
- [19] Lee, K.M., Paik, C.N., Chung, W.C., *et al.* (2011) Association between Acute Pancreatitis and Peptic Ulcer Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **17**, 1058-1062.
- [20] Hackert, T., Tudor, S., Felix, K., *et al.* (2010) Effects of Pantoprazole in Experimental Acute Pancreatitis. *Life Sciences*, **87**, 551-557. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.09.008>
- [21] Zhan, X.B., Guo, X.R., Yang, J., *et al.* (2015) Prevalence and Risk Factors for Clinically Significant Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients with Severe Acute Pancreatitis. *Journal of Digestive Diseases*, **16**, 37-42. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12206>
- [22] Sahakian, A.B., Krishnamoorthy, S. and Taddei, T.H. (2011) Necrotizing Pancreatitis Complicated by Fistula and Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **9**, e66-e67. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.01.022>
- [23] Sharma, P.K., Madan, K. and Garg, P.K. (2008) Hemorrhage in Acute Pancreatitis: Should Gastrointestinal Bleeding Be Considered an Organ Failure? *Pancreas*, **36**, 141-145. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318158466e>
- [24] Butler, J.R., Eckert, G.J., Zyromski, N.J., *et al.* (2011) Natural History of Pancreatitis-Induced Splenic Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Its Incidence and Rate of Gastrointestinal Bleeding. *Hepato-Pancreato-Biliary*, **13**, 839-845. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00375.x>
- [25] 廖浩豪. 急性胃肠损伤(AGI)评分联合 MLR、NLR 对急性胰腺炎严重程度评估作用的研究[D]: [硕士学位论文]. 赣州: 赣南医学院, 2023.
- [26] Reintam, A., Parm, P., Kitus, R., *et al.* (2008) Gastrointestinal Failure Score in Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. *Critical Care*, **12**, Article No. R90. <https://doi.org/10.1186/cc6958>
- [27] Agarwala, R., Rana, S.S., Sharma, R., *et al.* (2020) Gastrointestinal Failure Is a Predictor of Poor Outcome in Patients with Acute Pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, **65**, 2419-2426. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05952-5>
- [28] 张许杰, 杭振宁, 童超, 等. 肠功能障碍评分对于急性胰腺炎预后判断的价值[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(15): 2888-2892.
- [29] 熊波, 张兴文, 徐一笑, 等. 急性胰腺炎病情评分系统对胃肠功能衰竭评估的临床研究[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(2): 115-118.
- [30] Kanda, T., Fujii, H., Tani, T., *et al.* (1996) Intestinal Fatty Acid-Binding Protein Is a Useful Diagnostic Marker for Mesenteric Infarction in Humans. *Gastroenterology*, **110**, 339-343. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8566578>
- [31] Niewold, T.A., Meinen, M. and van der Meulen, J. (2004) Plasma Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) Concentrations Increase Following Intestinal Ischemia in Pigs. *Research in Veterinary Science*, **77**, 89-91. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2004.02.006>

- [32] Piton, G. and Capellier, G. (2016) Biomarkers of Gut Barrier Failure in the ICU. *Current Opinion in Critical Care*, **22**, 152-160. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000283>
- [33] Kittaka, H., Akimoto, H., Takeshita, H., et al. (2014) Usefulness of Intestinal Fatty Acid-Binding Protein in Predicting Strangulated Small Bowel Obstruction. *PLOS ONE*, **9**, e99915. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099915>
- [34] Lieberman, J.M., Sacchetti, J., Marks, C., et al. (1997) Human Intestinal Fatty Acid Binding Protein: Report of an Assay with Studies in Normal Volunteers and Intestinal Ischemia. *Surgery*, **121**, 335-342. [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(97\)90363-9](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(97)90363-9)
- [35] Mannoia, K., Boskovic, D.S., Slater, L., et al. (2011) Necrotizing Enterocolitis Is Associated with Neonatal Intestinal Injury. *Journal of Pediatric Surgery*, **46**, 81-85. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.09.069>
- [36] Edelson, M.B., Sonnino, R.E., Bagwell, C.E., et al. (1999) Plasma Intestinal Fatty Acid Binding Protein in Neonates with Necrotizing Enterocolitis: A Pilot Study. *Journal of Pediatric Surgery*, **34**, 1453-1457. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(99\)90102-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(99)90102-1)
- [37] van Noord, D., Mensink, P.B., de Knecht, R.J., et al. (2011) Serum Markers and Intestinal Mucosal Injury in Chronic Gastrointestinal Ischemia. *Digestive Diseases and Sciences*, **56**, 506-512. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1303-5>
- [38] Guzmán-de, L.G.F., Ibarra-Hernández, J.M., Cordero-Pérez, P., et al. (2013) Temporal Relationship of Serum Markers and Tissue Damage during Acute Intestinal Ischemia/Reperfusion. *Clinics*, **68**, 1034-1038. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(07\)23](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(07)23)
- [39] Andreae, W.A. and Good, N.E. (1957) Studies on 3-Indoleacetic Acid Metabolism. IV. Conjugation with Aspartic Acid and Ammonia as Processes in the Metabolism of Carboxylic Acids. *Plant Physiology*, **32**, 566-572. <https://doi.org/10.1104/pp.32.6.566>
- [40] Schön, M.R., Akkoc, N., Schrem, H., et al. (1997) Alpha-Glutathione-S-Transferase Is a Sensitive Marker of Hepatocellular Damage Due to Warm or Cold Ischemia in Pig Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, **29**, 3036-3038. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(97\)00774-4](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(97)00774-4)
- [41] Platz, K.P., Mueller, A.R., Haller, G.W., et al. (1997) Determination of Alpha- and Pi-Glutathione-S-Transferase Will Improve Monitoring after Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, **29**, 2827-2829. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(97\)00694-5](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(97)00694-5)
- [42] Sundberg, A.G., Nilsson, R., Appelkvist, E.L., et al. (1993) Immunohistochemical Localization of α and ϕ Class Glutathione Transferases in Normal Human Tissues. *Pharmacology and Toxicology*, **72**, 321-331. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1993.tb01658.x>
- [43] Khurana, S., Corbally, M.T., Manning, F., et al. (2002) Glutathione S-Transferase: A Potential New Marker of Intestinal Ischemia. *Journal of Pediatric Surgery*, **37**, 1543-1548. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.36181>
- [44] Smith, S.M., Eng, R.H., Campos, J.M., et al. (1989) D-Lactic Acid Measurements in the Diagnosis of Bacterial Infections. *Journal of Clinical Microbiology*, **27**, 385-388. <https://doi.org/10.1128/jcm.27.3.385-388.1989>
- [45] Poeze, M., Froom, A.H., Greve, J.W., et al. (1998) D-Lactate as an Early Marker of Intestinal Ischaemia after Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *British Journal of Surgery*, **85**, 1221-1224. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00837.x>
- [46] Oh, M.S., Phelps, K.R., Traube, M., et al. (1979) D-Lactic Acidosis in a Man with the Short-Bowel Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, **301**, 249-252. <https://doi.org/10.1056/NEJM197908023010505>
- [47] Hove, H. and Mortensen, P.B. (1995) Colonic Lactate Metabolism and D-Lactic Acidosis. *Digestive Diseases and Sciences*, **40**, 320-330. <https://doi.org/10.1007/BF02065417>
- [48] Weiss, G.A. and Hennet, T. (2017) Mechanisms and Consequences of Intestinal Dysbiosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **74**, 2959-2977. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2509-x>
- [49] Caldarini, M.I., Pons, S., D'Agostino, D., et al. (1996) Abnormal Fecal Flora in a Patient with Short Bowel Syndrome. An *in vitro* Study on Effect of pH on D-Lactic Acid Production. *Digestive Diseases and Sciences*, **41**, 1649-1652. <https://doi.org/10.1007/BF02087915>
- [50] Bongaerts, G.P., Tolboom, J.J., Naber, A.H., et al. (1997) Lactobacillus Flora in Short Bowel Syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*, **42**, 1611-1612. <https://doi.org/10.1023/A:1018836709808>
- [51] Uribarri, J., Oh, M.S. and Carroll, H.J. (1998) D-Lactic Acidosis. A Review of Clinical Presentation, Biochemical Features, and Pathophysiologic Mechanisms. *Medicine*, **77**, 73-82. <https://doi.org/10.1097/00005792-199803000-00001>
- [52] Yao, Y.M., Yu, Y., Wu, Y., et al. (1997) Plasma D (-)-Lactate as a New Marker for Diagnosis of Acute Intestinal Injury Following Ischemia-Reperfusion. *World Journal of Gastroenterology*, **3**, 225-227. <https://doi.org/10.3748/wjg.v3.i4.225>
- [53] 吴伟芳, 林剑鸣, 张南文. 水合氯醛在 C₅₇BL/6 小鼠麻醉中的应用研究[J]. 海峡药学, 2013, 25(9): 43-44.

-
- [54] Piton, G., Manzon, C., Cypriani, B., *et al.* (2011) Acute Intestinal Failure in Critically Ill Patients: Is Plasma Citrulline the Right Marker? *Intensive Care Medicine*, **37**, 911-917. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2172-x>
- [55] Goswami, P., Sonika, U., Moka, P., *et al.* (2017) Intestinal Fatty Acid Binding Protein and Citrulline as Markers of Gut Injury and Prognosis in Patients with Acute Pancreatitis. *Pancreas*, **46**, 1275-1280. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000924>
- [56] Wang, Y., Zhang, Y. and Jiang, R. (2017) Early Traditional Chinese Medicine Bundle Therapy for the Prevention of Sepsis Acute Gastrointestinal Injury in Elderly Patients with Severe Sepsis. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 46015. <https://doi.org/10.1038/srep46015>
- [57] 娄玉, 吴永伟, 项志兵. 中医药治疗脓毒症胃肠功能障碍的研究进展[J]. 中国医药导报, 2020, 17(15): 45-47.
- [58] 赖志珍, 孟建标, 季春莲, 等. 大剂量芒硝外敷治疗危重病患者胃肠功能障碍 35 例[J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(4): 257.
- [59] 邬叔兵, 周雯, 蒋光辉, 等. 大黄联合芒硝治疗脓毒症急性胃肠损伤临床研究[J]. 河南中医, 2023, 43(11): 1726-1731.