

## 重视重症急性胰腺炎的起始充分治疗

崔乃杰 崔乃强

重症急性胰腺炎(SAP)起病急骤,病情进展迅速且复杂多变,临床救治难度大。临床研究发现,SAP 病程中存在着两个死亡高峰:一个是发病 1 周内,即全身炎症反应期,死亡原因与早期全身炎症反应综合征(SIRS)导致的多器官功能衰竭(MOF)有关;另一个是在发病中后期,即全身感染期,脓毒症、出血、胰瘘、肠瘘等并发症是常见的死亡原因。近年来随着对 SAP 发病机制和重症化研究的不断深入,将 SAP 发病 60 h 内称为起始期,同时此期也是 SIRS 的启动期和最佳治疗窗。由于细胞因子和炎症介质的活化和释放将在发病后 60 h 达到高峰,此时 SAP 的各种致病因素还处于蓄积过程,远隔器官损害尚未出现,是救治 SIRS 和 MOF 的黄金时段,此期的干预和治疗策略可以极大地影响 SAP 的结局。

### 1 SAP 的初期事件及重症化途径

现已证明急性胰腺炎(AP)发病之初的病理变化是开始于腺泡细胞内,甚至在细胞出现形态学变化以前细胞内即已开始了其特有的病理生理过程。

**1.1 胰腺腺泡细胞受损:**胰腺腺泡细胞受损,特别是线粒体损害,导致能量供应不足,质膜的屏障功能和透膜的离子交换功能受到影响,如果溶酶体酶过早地在腺泡细胞内激活胰蛋白酶原使之成为胰蛋白酶,而胰蛋白酶抑制物含量不足以抵消活化的胰蛋白酶,则将引发一系列胰蛋白酶原的过早活化,最终导致腺泡细胞的破坏及胰腺的自身消化。

**1.2 酶的转运障碍(共同定位现象):**腺泡细胞内消化酶原与溶酶体水解酶相遇是 AP 早期事件。在粗面内质网合成的消化酶原和溶酶体水解酶最终被分选到不同的分泌泡内,分别形成了消化酶原颗粒和溶酶体。腺泡细胞内的溶酶体与细胞顶面膜融合后,有助于消化酶原颗粒的释放。在胰腺炎这种共同定位现象可能是由于消化酶被过早激活所致,随后这些液泡的破裂在胞质中释放出被激活的消化酶,产生一系列反应,最终导致 AP 的发生。

**1.3 炎症介质和细胞因子:**AP 发病早期,体内单核/巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等产生多种细胞因子,加剧了胰腺和全身炎症反应。在中性粒细胞和内皮的相互作用下出现缺血/再灌注损伤(IRI)、磷脂酶 A<sub>2</sub> 水平增高、诱导前列腺素和血小板活化因子(PAF)的合成等,后者是一种强力的炎症介质,也是一种具有生物呼吸功能的低分子磷脂,可引起血小板和中性粒细胞积聚、毛细血管通透性增加和消化道出血等损害,刺激单核/巨噬细胞释放细胞因子,从而形成了“瀑布”效应。“炎症/抗炎因子平衡学说”认为,在机体受到有害刺激时,炎症反应作为机体的保护机制被启动,释放促炎细胞因子,同时抗炎系统也被启动,释放抗炎细胞因子对炎症反应进行牵制和调节。炎症和抗炎反应的平衡既能使机体有效抵御致病因素的侵袭,又能使炎症反应不至过度强烈而损伤机体正常功能。在 SAP 的情况下,这种平衡被破坏,或是表现为炎症反应失控,炎症细胞因子大量释放导致全身炎症反应,进而发展为 MOF;或者表现为抗炎反应过度亢进,拮抗炎症细胞因子生成及作用,影响免疫细胞功能,造成代偿性抗炎反应综合征(CARS)。

**1.4 微循环障碍:**AP 时胰腺微循环障碍的发生主要与局部解剖和体液因素有关。血栓素 A<sub>2</sub> 和前列环素(PGI<sub>2</sub>)平衡失调、PAF、内皮素、缓激肽和一氧化氮(NO)等在 AP 局部血液循环调节中起重要介导作用。胰腺微循环障碍还可能与血液流变学改变有关。IRI 在胰腺炎微循环障碍中的作用已受关注。IRI 可以激活大量白细胞黏附到血管内皮细胞,并进入胰腺间质,释放大量的氧自由基和毒性物质,破坏细胞及线粒体内钙离子稳态,直接或间接引起胰腺组织损伤、胰腺功能毛细血管密度降低、毛细血管灌注的异同性增加、再灌注后出现的功能毛细血管灌注衰竭、内皮的完整性被破坏。

**1.5 重症化途径:**80%的 AP 为轻型,对于其余 20%是如何发生重症化的研究较少,尚认识不深。一般认为,肠屏障损伤所致的细菌与内毒素移位、促症/抗炎因子失衡,细胞因子和炎症介质“瀑布”释放的范围和

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.02.002

作者单位:300192 天津市第一中心医院 天津市急救医学研究所(崔乃杰);天津市南开医院 天津市急腹症研究所(崔乃强)

强弱, SIRS 和 CARS 的消长, 甚至腺泡细胞凋亡和坏死间的平衡等, 都能决定 AP 的转归。

## 2 起始充分治疗

SAP 的起始治疗多开始在急诊室绿色通道, 即前重症监护病房(ICU)治疗。此期的治疗目的为针对胰腺炎胰酶不适当活化、细胞因子级联反应、免疫失衡、微循环障碍的病因治疗、纠正不恰当的炎症反应、阻止器官衰竭的发生和预防感染等方面。

**2.1 手术适应证与时机:**对 SAP 的手术适应证和时机一直争议较大。SAP 起始期的主要病理过程为胰腺坏死产生的胰酶血症和 SIRS, 手术并不能解决问题, 反而可能加重机体打击和增加感染机会, 因此, 应尽可能避免手术的打击。大多数学者都把胆源性胰腺炎作为手术适应证, 尤其对胆道系统存在梗阻的患者, 更应在 60 h 内完成手术或内镜介入治疗。手术的目的是为了解除胆道梗阻, 坏死胰腺组织不是干预的对象。

**2.2 内镜在 SAP 早期的治疗价值:**2002 年美国国立卫生研究院(NIH)发布的 AP 诊治规范以及 2005 年英国胃肠病学会都推荐对伴有胆道梗阻的胆源性 SAP 患者早期实施内镜下逆行胰胆管造影术+内镜下括约肌切开术(ERCP+EST)和胆道取石治疗, 可以使 SAP 的病死率明显下降。

内镜治疗的主要目的是解除胆管梗阻, 引流感染胆汁, 避免胰胆汁反流, 能够在发病早期阻断疾病的发展。主要的方法有内镜下奥迪括约肌切开、鼻胆管引流(ENBD)、鼻胰管引流等。关于早期内镜治疗的价值及安全性, 国内有人观察了 66 例伴有胆道梗阻的胆源性 SAP 患者早期实施 ERCP、EST 和 ENBD 的疗效, 结果腹痛缓解及平均住院时间均明显缩短, 未发生与操作相关的并发症, 因此国内学者提出对伴有胆道梗阻的胆源性 SAP 患者早期实施 ERCP 及内镜治疗是安全有效的。

**2.3 保护肠屏障, 降低腹腔内压:**肠屏障损伤在胰腺局部坏死向远隔脏器损害发展过程中起关键作用, 所致的肠道细菌移位导致胰腺坏死组织及其他远隔脏器感染, 而肠道致病菌、内毒素进入体循环导致肠源性内毒素血症, 刺激已经活化的单核/巨噬细胞释放过量的细胞因子和炎症介质, 促使 SIRS 的发生, 对胰腺等脏器构成严重的“第二次打击”, 甚至诱发和加重多器官功能障碍综合征(MODS)。SAP 继发大量腹腔渗液、腹膜后胰外侵犯、肠麻痹所致肠腔积气、积液和肠壁水肿等诸多因素均可以导致腹内高压。腹内压  $>25 \text{ cm H}_2\text{O}$  ( $1 \text{ cm H}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$ ), 可以导致肾脏、肺脏、肝脏、心血管系统甚至中枢神经系统功能失代偿。中药清胰汤、大承气汤等可增加胃肠平滑肌兴奋性, 并使胃肠蠕动规律化, 具有通里攻下、通腑荡积、行气散结、六腑通畅的效果, 同时可改善微循环, 并对重要器官如肺、肠、肝、肾等有保护作用。动物实验表明, 大承气汤有增强胃肠运动功能、改善微循环和抗炎抑菌等作用。在最近的一篇报道中应用复方大承气汤灌肠可以有效降低 SAP 患者腹内压。

**2.4 改善血运和组织氧供:**在 SAP 起始期及时采取有效措施改善血运和组织氧供至为重要。此时应迅速补足循环血容量, 以保持重要组织的组织灌注压; 提高血浆胶体渗透压, 促使间质中滞留的水回收; 应用强利尿剂, 将回收进入循环的水排出体外; 可同时给予短程大剂量激素治疗, 以保护毛细血管内皮; 出现低氧血症者应及时给予氧吸入及机械辅助通气。

**2.5 合理应用抗生素:**根据 SAP 继发感染的机制、致病菌谱、血/胰屏障等特点, 国内的两个指南[中国 AP 诊治指南(草案)、SAP 诊治指南]指出, 对于 SAP 应常规使用抗生素, 但应遵循以下原则: ①抗菌谱应以革兰阴性菌和厌氧菌为主, 能有效抑制胰腺感染的常见致病菌; ②脂溶性强, 能充分穿透胰腺组织; ③能够通过血/胰屏障, 在局部达到有效浓度。关于 SAP 患者的预防性抗生素应用尚无定论。当前国外的多个指南则推荐, 对胰腺坏死面积  $>30\%$  或胆源性 SAP 患者早期开始预防性使用抗生素, 一般不超过 3 周。作者认为: 在 SAP 早期, 对具有感染高危因素的患者即开始应用经验性预防性抗生素干预, 根据本单位的经验选择抗生素。如果 SAP 感染多为内源性/院内获得性的, 则可考虑在初期应用三代头孢菌素联合甲硝唑, 或碳青霉烯类药物降阶梯治疗。应根据病情, 在 CT 或 B 超引导下细针穿刺胰腺病灶进行细菌培养以明确有无细菌感染, 一旦细菌培养出现阳性, 需立即根据药敏结果换用敏感抗生素。

## 3 结语

SAP 起始期采取充分而恰当的治疗策略能够在很大程度上改变 SAP 患者早期病情进展状况, 我们提倡在发病后的前 3 d 充分治疗, 目的在于最大限度地保护肠屏障, 减少细菌和内毒素移位, 保护重要器官的功能状态, 减少 MODS 的发生率, 降低 SAP 的早期病死率。

(收稿日期: 2009-01-20) (本文编辑: 李银平)