

## 高渗盐水在急性胰腺炎早期复苏中应用的研究进展

袁春雨 尹纯林

安徽医科大学第二附属医院急诊外科,合肥 230601

通信作者:尹纯林,Email:yinchunlin@ahmu.edu.cn

**【摘要】** 急性胰腺炎(AP)早期主要表现为局部炎症反应和微循环障碍。研究表明,AP患者早期得到合理的复苏,可以减少相关并发症的发生,以及降低向重症急性胰腺炎(SAP)转变的风险。传统等渗晶体液(如林格液)被认为是安全可靠的复苏液,但休克早期过多过快地输注会增加组织水肿、腹腔间隔室综合征(ACS)等并发症的发生风险。众多学者发现,高渗盐水复苏液具有减轻组织器官水肿、快速恢复血流动力学、抑制氧化应激及炎症信号转导的优势,从而改善AP患者预后,降低SAP的发生率及病死率。本文就近年来高渗盐水在AP患者复苏治疗中相关作用机制进行总结,以期对AP患者的临床应用及研究提供参考。

**【关键词】** 高渗盐水; 急性胰腺炎; 液体复苏

**基金项目:** 中国初级卫生保健基金会科研项目(YLGX-JZ-2020010)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220811-00739

### Research progress of hypertonic saline in early resuscitation of acute pancreatitis

Yuan Chunyu, Yin Chunlin

Department of Emergency Surgery, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui, China

Corresponding author: Yin Chunlin, Email: yinchunlin@ahmu.edu.cn

**【Abstract】** Local inflammatory reaction and microcirculation disturbance are the early manifestations of acute pancreatitis (AP). Studies have shown that early and reasonable fluid resuscitation of patients with AP can reduce related complications and prevent the deterioration to severe acute pancreatitis (SAP). Traditional isotonic crystalloid (such as Ringer solution) is considered to be a safe and reliable resuscitation solution, but too much and too fast infusion in the early stage of shock will increase the risk of complications such as tissue edema and abdominal compartment syndrome (ACS). Many scholars have found that hypertonic saline resuscitation solution has the advantages of reducing tissue and organ edema, rapidly restoring hemodynamics, inhibiting oxidative stress and inflammatory signal transduction, thereby improving the prognosis of AP patients and reducing the incidence of SAP and mortality. This article summarizes the mechanisms of hypertonic saline in the resuscitation treatment of AP patients in recent years, in order to provide reference for the clinical application and research of AP patients.

**【Key words】** Hypertonic saline; Acute pancreatitis; Fluid resuscitation

**Fund program:** Scientific Research Project of China Primary Health Care Foundation (YLGX-JZ-2020010)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220811-00739

近年来急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的发病率在腹部急症中较以往增加,多种病因诱发胰腺内胰酶异常活化被认为是其主要发病原因,胰腺炎发病时造成胰腺组织出现自身消化、水肿,甚至可发生出血、坏死性炎症反应,从而发展为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)。研究表明,发展为SAP的患者病死率可高达30%<sup>[1-2]</sup>。目前临床上暂无针对SAP的特效治疗药物,但可通过早期积极干预改善胰腺微循环、减少胰腺坏死等降低胰腺炎向重症发展的风险,其中早期合理补液便是有效干预方式之一<sup>[3]</sup>。已经发生AP的患者应该尽早接受液体复苏治疗,这对其预后有着重要影响,尤其是入院后12~24h的有效复苏对于患者获益非常重要,但发病超过48h后的液体复苏对SAP的恢复效果将大打折扣。目前对于液体复苏种类的选择仍有争议<sup>[4]</sup>,临床上晶体液复苏仍是早期补液的首选。然而,大量生理盐水进入循环系统可增加血浆中Cl<sup>-</sup>水平,从而增加了高氯血症和代谢性酸中毒的发生风险;林格液复苏对内环境变化的影响较小,可以弥补传统晶体液带来的不足和风险,但需大量或快速输注才可恢复循环,同时也增加了循环系统的负担,

不可避免地造成组织器官水肿,严重者可诱发腹腔间隔室综合征(abdominal compartment syndrome, ACS)、脓毒症等并发症;而胶体液[如羟乙基淀粉(hydroxyethyl starch, HES)、右旋糖酐和明胶等]过早进入循环会增加血液黏稠度,影响肺通气/血流比例,增加呼吸功能衰竭、肾脏替代治疗及死亡的发生风险<sup>[2, 5-7]</sup>。国外一项前瞻性队列研究显示,AP发病24h内的液体治疗对患者预后起关键作用,但大量液体输注反而与SAP并发器官功能衰竭、局部并发症和病死率增加有关<sup>[8]</sup>。与传统复苏液相比,高渗盐水在SAP早期液体复苏中有一定优势,包括减轻器官水肿、改善微循环、抑制全身炎症反应等,尤其在重症感染、创伤性休克等危重患者救治过程中也发挥重要作用<sup>[9-11]</sup>。国内有研究报道,与平衡液相比,高渗盐水治疗能够减少SAP患者补液总量,抑制全身炎症反应,降低机械通气使用率,缩短重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院时间,降低SAP患者并发症发生率及病死率<sup>[12-13]</sup>。现就近年来高渗盐水在AP患者治疗中可能作用机制的相关研究结果进行总结,旨在为临床治疗AP患者的应用及研究提供参考。

## 1 高渗盐水可减轻AP患者血管内皮细胞肿胀,改善胰腺组织水肿

SAP早期机体细胞发生缺血缺氧性损害,这使得胰腺细胞膜功能的稳定性发生了变化,胰腺腺泡内的胰酶活化,加速了胰腺的自身消化。细胞缺血后,  $\text{Ca}^{2+}$  向细胞内转移,磷脂细胞系统被激活,释放出内皮素(endothelin, ET)、血栓素(thromboxane, TM)、血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)和氧自由基等损伤血管内皮细胞,加剧胰腺腺泡水肿、坏死。高渗盐水的渗透压远高于血浆中的渗透压,可作为一种单一渗透剂,输注小剂量高渗盐水能够迅速提高血管内的渗透压,减轻毛细血管内皮细胞肿胀,从而改善胰腺组织水肿<sup>[14-15]</sup>。研究表明,在急性坏死性胰腺炎大鼠模型中应用高渗盐水复苏可减轻胰腺组织水肿和炎症细胞浸润,降低腺泡坏死评分<sup>[16]</sup>。高渗盐水作为一种高渗透压的复苏溶液,可将积聚于第三间隙中的液体“拉回”血管内,形成内源性的自身输液效应,不仅达到了扩充血管容量的目的,而且可减轻全身器官水肿。盛慧球等<sup>[17]</sup>在研究中报道,通过静脉或直肠输注生理盐水虽然能够改善SAP大鼠血流动力学和减轻全身炎症反应,但器官肿胀并未得到明显改善,故高渗盐水治疗AP大鼠在减轻组织细胞水肿方面可能占据一定优势。Shields等<sup>[18]</sup>研究指出,高渗盐水能降低SAP大鼠肺中性粒细胞隔离和内皮细胞通透性增加,对肺组织和胰腺组织损伤评分有明显改善作用,从而减轻SAP大鼠的终末器官损伤。

## 2 高渗盐水可减轻AP患者血流动力学改变,改善微循环

毛细血管通透性改变、循环血容量降低、微小血管痉挛及血栓形成等均会造成胰腺微循环变化。胰腺微循环障碍会促使胰腺细胞发生缺血缺氧性损害,如不能及时纠正,最终将发展为胰腺细胞出血坏死,演变为SAP。当胰腺血流量下降时,局部调节产生的ET会导致胰腺微血管痉挛,造成胰腺缺血缺氧性损害。ET作用于胰腺的腺泡受体后,导致细胞内外的  $\text{Ca}^{2+}$  平衡破坏,发生细胞内钙集聚超载,影响心肌收缩,导致循环血流动力学发生改变。增加复苏液的渗透压后,细胞内发生脱水,造成  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  交换转移,从而提高了心肌收缩力,增加了外周循环血容量。国内研究表明,与平衡液相比,对5%牛磺胆酸钠诱发SAP小鼠应用高渗盐水干预后,能够降低毛细血管前阻力,扩张小血管和增强心脏前负荷,从而改善血流动力学和外周氧合,但对肾、肠、胰腺和肺组织病理学改变的干预作用并无明显优势,这可能与较短时间内(12 h)各器官形态学变化不明显及平衡液组快速推注补液影响了内环境渗透压有关<sup>[19]</sup>。Machado等<sup>[20]</sup>研究发现,使用高渗盐水对SAP大鼠进行复苏,可通过改善休克期血流动力学减轻因细胞缺血引起的线粒体功能障碍,抑制炎症细胞因子释放,减轻胰腺腺泡坏死。

## 3 高渗盐水可减轻AP患者全身炎症反应

局部和全身炎症反应伴随着AP的发病和演变过程。当AP发生时,体内的单核/巨噬细胞系统被激活,白细胞介素(interleukins, IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-17)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等促炎细胞因子被活化,并

诱导中性粒细胞和巨噬细胞趋向胰腺周围,造成腺泡及周围细胞损伤<sup>[21-22]</sup>。研究表明,高渗盐水可下调炎症细胞因子表达,有效抑制中性粒细胞及巨噬细胞对机体的毒性反应,可能与中性粒细胞内骨架调节有关,通过减弱其毒性反应从而影响细胞外信息传递功能<sup>[23]</sup>。高渗盐水通过独特的机制调节促炎因子和抗炎因子释放,促进机体尽快恢复抗炎/促炎反应平衡状态,减轻组织及器官损伤。在SAP发病早期,肠壁缺血及肠黏膜再灌注损伤会导致肠道黏膜屏障受损,引发肠道菌群移位,有害物质或微生物透过肠黏膜屏障进入机体循环,引起全身炎症反应加剧和全身性感染的发生。孙业祥等<sup>[24]</sup>在烧伤大鼠研究中发现,高渗盐水可减轻休克期大鼠肠道炎症损伤,且高渗盐水中  $\text{Na}^+$  水平对于抑制全身炎症反应具有重要作用。熊焕宏等<sup>[25]</sup>研究发现,高渗盐水可减少AP患者远期多器官功能衰竭的发生,这可能得益于高渗盐水能够改善肠黏膜屏障受损,从而减轻了全身炎症反应。

## 4 高渗盐水可减轻AP患者氧化应激反应

机体组织在缺血缺氧状态下产生大量活性氧和活性氮,短时间内自身不能清除干净,打破体内氧化/抗氧化平衡,导致组织器官氧化损伤。早在1995年,Kishimoto等<sup>[26]</sup>的研究就证实AP大鼠早期即存在超氧自由基,说明缺氧条件下产生的活性氧参与了胰腺的炎症反应。AP发病初期产生的反应性氧代谢产物超出内源性抗氧化系统的清除能力,导致机体抗氧化系统平衡被打破,造成血管内皮细胞及腺泡损伤,最终导致胰腺损伤坏死。此外,活性氧及其代谢产物(过氧化物、超氧化物等)会损伤腺泡结构,导致胰腺微循环障碍,加重胰腺坏死<sup>[27]</sup>。氧化应激参与调节AP的早期阶段,AP患者抗氧化状态的改善与临床预后相关。研究表明,肝脏作为胰腺在血液中释放细胞因子的主要靶点,在AP发生后会产生大量炎症因子及活性氧,间接造成远隔器官损伤;高渗盐水可通过调节一氧化氮生成、脂质过氧化和过氧亚硝酸盐的形成来减少机体氧化应激,从而将胰腺炎期间的肝损伤程度降至最低<sup>[28]</sup>。另有研究表明,胰腺炎发生后通过高渗盐水能够降低金属蛋白酶活性,稳定肝脏细胞外基质功能,减少肝脏的氧化应激和组织变性,从而减轻肝损伤<sup>[29]</sup>。

## 5 高渗盐水可抑制AP患者炎症信号转导

AP时炎症反应的标志之一是诱导细胞因子的表达,而细胞因子的表达受多种信号分子调控,包括氧化敏感转录因子,如激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)、核转录因子- $\kappa\text{B}$ (nuclear factor- $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ )、丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和信号转导及转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription factor 3, STAT3)<sup>[30]</sup>。AP时活性氧和氧化还原信号的主要靶点是NF- $\kappa\text{B}$ ,抗氧化剂可抑制NF- $\kappa\text{B}$ 活化,从而影响IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 等细胞因子表达。在AP炎症反应早期,单核/巨噬细胞、中性粒细胞和局部释放的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等促炎细胞因子进入血液循环,导致全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)以及多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的发生。因此,IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$

被认为是影响 AP 发生发展的主要促炎细胞因子,可以通过 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 来放大炎症级联反应,进而诱导趋化因子和其他细胞因子的释放,刺激腺泡细胞出血、水肿和坏死。因此,氧化应激在炎症信号通路激活和胰腺炎发病机制中发挥着重要作用。Deree 等<sup>[31]</sup>研究表明,应用高渗盐水和己酮糖碱对失血性休克大鼠进行液体复苏时,可抑制转录因子一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、NF- $\kappa$ B、STAT3 及其介导产生的促炎介质水平,减轻肝脏炎症反应和肝损伤。研究显示,高渗盐水可通过下调烧伤休克大鼠 p38MAPK 磷酸化水平抑制促炎细胞因子的产生,从而减轻肠道炎症反应<sup>[32]</sup>。

## 6 展望

高渗盐水因可通过快速恢复血流动力学改变、改善微循环、减轻器官水肿等特有的作用机制而被应用于休克复苏,并已被广大研究者所接受。然而一项关于高渗盐水复苏导致家族性高甘油三酯血症患者死亡的病例报告中指出,血液中血脂和蛋白质成分增加可导致血浆含水量相对减少,但血清电解质在水成分中的比例保持不变,由于钠仅溶解在血清的水相中,因此每单位体积血浆中的钠含量降低,出现假性低钠血症,但患者血钠实际上处于正常水平,此时输注高渗盐水可能会导致高钠性死亡<sup>[33]</sup>。因此,高渗盐水在广泛应用前,仍需开展更多试验来保证其临床应用的安全性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- Heckler M, Hackert T, Hu K, et al. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2021, 406 (3): 521–535. DOI: 10.1007/s00423-020-01944-6.
- Waller A, Long B, Koyfman A, et al. Acute pancreatitis: updates for emergency clinicians [J]. *J Emerg Med*, 2018, 55 (6): 769–779. DOI: 10.1016/j.jemermed.2018.08.009.
- Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10252): 726–734. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6.
- 孙备,苏维宏. 2013年美国胃肠病学会《急性胰腺炎治疗指南》解读 [J]. *中国实用外科杂志*, 2013, 33 (9): 768–772.
- 尼亚孜艾力·萨伊提. 急性胰腺炎液体复苏的临床研究进展 [J]. *锦州医科大学学报*, 2022, 43 (3): 109–112.
- Zheng Z, Ding YX, Qu YX, et al. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9 (1): 69. DOI: 10.21037/atm-20-4802.
- Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gastroenterological Association institute guideline on initial management of acute pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154 (4): 1096–1101. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.032.
- de-Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Payá J, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106 (10): 1843–1850. DOI: 10.1038/ajg.2011.236.
- Correia CJ, Armstrong R Jr, Carvalho PO, et al. Hypertonic saline solution reduces microcirculatory dysfunction and inflammation in a rat model of brain death [J]. *Shock*, 2019, 51 (4): 495–501. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001169.
- Theobaldo MC, Barbeiro HV, Barbeiro DF, et al. Hypertonic saline solution reduces the inflammatory response in endotoxemic rats [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012, 67 (12): 1463–1468. DOI: 10.6061/clinics/2012(12)18.
- Pfortmueller CA, Scheffold JC. Hypertonic saline in critical illness: a systematic review [J]. *J Crit Care*, 2017, 42: 168–177. DOI: 10.1016/j.jccr.2017.06.019.
- 何文成,王昕欣,田金飞,等. 高渗盐水液体复苏对重症急性胰腺炎的前瞻性多中心随机对照临床试验 [J]. *中国急救医学*, 2022, 42 (9): 747–752. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2022.09.003.
- 陈华. 急性重症胰腺炎早期高渗盐水液体复苏的效果观察 [J]. *华夏医学*, 2020, 33 (1): 84–87. DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2020-01-022.
- 徐新建,温浩,王喜艳. 高渗盐水治疗急性胰腺炎的研究 [J]. *肝胆外科杂志*, 2003, 11 (1): 72–74. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2003.01.031.
- Rockswold GL, Solid CA, Paredes-Andrade E, et al. Hypertonic saline and its effect on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and brain tissue oxygen [J]. *Neurosurgery*, 2009, 65 (6): 1035–1041; discussion 1041–1042. DOI: 10.1227/01.NEU.0000359533.16214.04.
- Sağroğlu T, Eren E, Tunca F, et al. The effects of hypertonic saline solution, ascorbic acid and low-molecular-weight heparin on acute necrotizing pancreatitis in rats [J]. *Eurasian J Med*, 2008, 40 (2): 53–57.
- 盛慧球,张飞虎,金敏,等. 直肠补液对重症急性胰腺炎大鼠器官功能的保护作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20 (3): 168–171. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.03.015.
- Shields CJ, Winter DC, Sookhai S, et al. Hypertonic saline attenuates end-organ damage in an experimental model of acute pancreatitis [J]. *Br J Surg*, 2000, 87 (10): 1336–1340. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01626.x.
- Ni HB, Ke L, Sun JK, et al. Beneficial effect of hypertonic saline resuscitation in a porcine model of severe acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2012, 41 (2): 310–316. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182297fec.
- Machado MC, Coelho AM, Pontieri V, et al. Local and systemic effects of hypertonic solution (NaCl 7.5%) in experimental acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2006, 32 (1): 80–86. DOI: 10.1097/01.mpa.0000191645.01926.8f.
- 刘蓉安,黄晓波. 急性胰腺炎的早期病理生理改变与液体复苏的意义 [J]. *实用医院临床杂志*, 2018, 15 (3): 249–252. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2018.03.079.
- Li GQ, Chen HZ, Liu LW, et al. Role of interleukin-17 in acute pancreatitis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 674803. DOI: 10.3389/fimmu.2021.674803.
- 朱思奇,熊焕宏,陈启明,等. 早期高渗盐水液体复苏对急性胰腺炎的临床价值 [J]. *西部医学*, 2017, 29 (9): 1264–1267. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2017.09.018.
- 孙业祥,袁春雨,陈旭林,等. 不同浓度高渗钠盐溶液对严重烧伤大鼠早期肠损伤的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (3): 198–203. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.002.
- 熊焕宏,黄磊,朱思奇,等. 高渗盐水液体复苏对急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能及炎性反应的影响 [J]. *吉林医学*, 2017, 38 (4): 689–690. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2017.04.035.
- Kishimoto W, Nakao A, Nakano M, et al. Detection of superoxide free radicals in rats with acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 1995, 11 (2): 122–126. DOI: 10.1097/00006676-199508000-00002.
- Zheng X, Li L, Zhu Y, et al. Superoxide dismutase predicts persistent circulation failure and mortality in the early stage of acute pancreatitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65 (12): 3551–3557. DOI: 10.1007/s10620-020-06069-w.
- Rios EC, Moretti AS, Velasco IT, et al. Hypertonic saline and reduced peroxynitrite formation in experimental pancreatitis [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011, 66 (3): 469–476. DOI: 10.1590/s1807-59322011000300019.
- Rios EC, Moretti AI, de Souza HP, et al. Hypertonic saline reduces metalloproteinase expression in liver during pancreatitis [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37 (1): 35–39. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2009.05220.x.
- Yu JH, Kim H. Oxidative stress and inflammatory signaling in cerulein pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (46): 17324–17329. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17324.
- Deree J, Loomis WH, Wolf P, et al. Hepatic transcription factor activation and proinflammatory mediator production is attenuated by hypertonic saline and pentoxifylline resuscitation after hemorrhagic shock [J]. *J Trauma*, 2008, 64 (5): 1230–1238; discussion 1238–1239. DOI: 10.1097/TA.0b013e31816a4391.
- Sun YX, Han LN, Gao Z, et al. 200mM hypertonic saline resuscitation attenuates intestinal injury and inhibits p38 signaling in rats after severe burn trauma [J]. *Burns*, 2017, 43 (8): 1693–1701. DOI: 10.1016/j.burns.2017.04.013.
- Dawson A, Kanukuntla A, Kata P, et al. Pseudohypernatremia leading to a fatal outcome in a patient with familial hypertriglyceridemia [J]. *Cureus*, 2021, 13 (8): e17066. DOI: 10.7759/cureus.17066.

(收稿日期: 2022-08-11)