

·学科进展·

胰腺微循环障碍的影响因子与急性胰腺炎

周总光* 陈友岱

(华西医科大学附属第一医院肝胆胰外科,成都 610041)

[摘要] 小叶内动脉是胰腺微循环障碍中首先受累的部位,在急性胰腺炎发生发展过程中,胰腺微循环障碍既可作为始动因素,也可作为持续和加剧损害的因素。急性胰腺炎时,胰腺微循环损伤表现为胰腺微血管痉挛、通透性改变、滋养组织灌流改变和白细胞-内皮细胞相互作用等。然而,胰腺微循环损伤的影响因子是复杂的;从分子血液流变学角度阐明胰腺微循环障碍的发生机制,对于揭示急性胰腺炎的发生机理具有重要意义。

[关键词] 急性胰腺炎,微循环障碍,发病机理

急性坏死性胰腺炎(AP)的发病机理迄今尚未完全阐明。近年来的研究表明,有大量依据证实胰腺微循环障碍参与了急性胰腺炎发生发展的整个过程,在AP的病理过程中,突出地存在以缺血为特征的胰腺微循环障碍。1990年以来,有关AP与胰腺微循环关系的研究逐渐增多,对胰腺微循环紊乱在AP发病机理中的作用也有了更深层次的认识,急性胰腺炎局部微循环紊乱受到若干炎性介质和细胞因子的影响,一些因子参与了AP病理改变的整个过程,一些因子是AP发病的始动因子,一些因子则促使AP由水肿性向坏死性转化,后者是近年研究的重点。

1 胰腺小叶内动脉括约肌和微血管内皮细胞损伤

AP胰腺微循环改变最早出现胰腺小叶内动脉括约肌和血管内皮细胞损伤^[1,2],这是AP早期单核巨噬系统、粒系统激活,释放多种细胞因子和炎性介质,如TNF α 、IL1、花生四烯酸代谢产物、血小板活化因子等,刺激内皮细胞表达不同的粘附分子,在增加单核细胞和粒细胞集聚、粘附和游出的同时,导致内皮细胞自身的损伤,对血管活性物质如一氧化氮(NitricOxide, NO)、内皮素(Endothelin, ET)、前列腺素、前列腺素E₂(PGE₂)等的分泌调节失衡,从而导

致胰腺小叶内动脉括约肌的损伤、微循环床的痉挛、缺血、淤滞、出血坏死等病理改变。故AP胰腺小叶内动脉括约肌和微血管内皮细胞损伤是胰腺微循环改变的始动环节。

2 胰腺微血管痉挛

早期胰腺微血管及其平滑肌的损害已在 Hernandez、Empanan 和周总光的联合实验中得到证实。在活体荧光显微镜下可以观察到,胰腺微血管痉挛发生在AP的初期阶段。早期的微血管痉挛,可致胰腺缺血和局部微循环淤滞;持续的微血管痉挛将促使AP由水肿性向出血坏死性发展^[3]。胰腺微血管痉挛的主要原因有:

(1)胆源性微血管痉挛:即微血管痉挛系返流胆汁经间质途径的直接作用结果。实验表明:胰管高压可致导管-腺泡屏障破裂,使胆汁分布于胰间质血管周围,引起胰腺微血管痉挛、内皮细胞剥离、出血以及血栓形成。

(2)氧自由基的产生增加:AP氧自由基的增加及其对组织细胞的损害作用已在多年的研究中得到肯定。近年的胰腺活体微循环观察证实,氧自由基清除剂的应用可预防实验性AP微血管痉挛,从而提示氧自由基是导致血管痉挛的因子之一。

* 1999年度国家杰出青年科学基金获得者。

本文于2001年2月12日收到。

3 胰腺微血管通透性的改变

运用微血管铸型扫描电镜观察的方法可发现 AP 早期微血管渗出的依据;在活体显微镜下可观察到实验性 AP 早期 FITC(异硫氰酸荧光素)标记的血浆经胰腺微血管渗出至胰腺间质,提示了早期胰腺微循环的通透性增加。实验还表明,血管通透性的改变多发生在循环淤滞之前,而淤滞又早于白细胞粘附^[4];毛细血管通透性的改变和缺血是胰腺微循环的初期损害,血管通透性的改变和血流淤滞并非白细胞粘附的结果。

4 胰腺滋养组织灌流的改变

AP 是以胰腺滋养组织灌流损害为特征,表现为进行性毛细血管血流下降、机能毛细血管密度减少和毛细血管多相性灌流。用活体荧光显微镜以及激光多普勒血流仪对 AP 胰腺微循环的定量测试发现:在建立 AP 实验动物模型后 30 min,毛细血管的灌流逐渐减少;3 h 后仅少数毛细血管区域保持着血液灌流;与此同时,直捷通路呈持续开放状态。对于 AP 胰腺的血液灌流状况,曾有争论,有人报道 AP 胰腺组织血液灌流无变化,甚至增加,认为这是急性炎症所致的充血反应。但大多数的实验研究反复证实,AP 时胰腺总血流量是下降的,仅在初期可能有短暂的增高;急性坏死性胰腺炎的胰腺总灌流量下降比心输出量的下降更严重,且并不因外周循环的改善而增加;提示了胰腺局部微循环灌流不足作为一种持续的损伤机制参与 AP 发展的整个过程。实验还证实,由于 AP 时胰腺局部微循环紊乱存在显著的区域分布不均衡性,故胰腺总体灌流值并不能反映局部区域的病理改变;缺血和充血,缺血和坏死,可以同时存在于不同的区域,因而强调应结合直接动态的区域毛细血管血流测定和机能毛细血管密度改变的测量,方能正确评估实验性胰腺炎局部微循环的损伤。

5 胰腺缺血/再灌流以及白细胞粘附

近年来,缺血/再灌流以及白细胞-内皮细胞相互作用(Leukocyte-endothelial interaction, LEI)研究在 AP 微循环损伤中的作用受到重视。典型的再灌流损伤见于以缺血为始动因子的实例,如内脏失血、缺血、胰腺或联合器官移植后的胰腺炎,也可发生在 AP 的微动脉痉挛解除之后。缺血-再灌流及氧自由基形成促使白细胞的滚动和粘附于微血管壁;粘附

多集中在毛细血管后微静脉,在 AP 早期也可见微动脉管壁的粘附。这一过程取决于多方面的因素:

(1)白细胞和内皮细胞表面粘附分子的张力;

(2)白细胞代谢产物超氧(Superoxide)和内皮细胞代谢产物 NO 的活性;

(3)白细胞沿血管运动时所产生的物理因素。

Hoffmann 等人在完全阻断胰腺血供 30—120 min 诱发的胰腺炎动物模型上观察到:胰腺缺血之后是随之而来的再灌流损伤,白细胞在静脉壁的粘附,以及大量白细胞的聚集而致局部静脉管腔嵌塞^[5]。白细胞在微静脉壁的粘附和嵌塞,可使毛细血管后阻力增加 200 多倍;此外中性粒细胞无需死亡即可释放至少 3 种活性物质:颗粒酶类、活性氧代谢产物和膜磷脂酶产物,进一步损伤血管内皮细胞。其结果为无再流(noreflow)及再流奇象(reflow/paradoxphenomenon)——毛细血管内皮细胞的完整性遭到破坏、大分子物质外渗、机能毛细血管床的减少和毛细血管多相性灌流;从而导致微循环损害,其损伤程度取决于缺血/再灌流的时间,持续时间越长损伤越严重^[6]。

粘附分子介导的白细胞-内皮细胞相互作用无疑是 AP 疾病进展的重要一步,免疫中和粘附分子可遏制病变发展。粘附分子主要有 3 大类:整合素(integrin)、选择素(selectin)和免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily),炎症反应时白细胞-内皮细胞相互作用的不同阶段由不同的粘附分子介导。实验发现,在 AP 时,ICAM-1、VCAM-1、ELAM-1、P-和 E-选择素的表达上调,白细胞 CD18 呈阳性^[7]。将抗 ICAM-1 抗体用于实验性急性重症胰腺炎,可显著增加胰腺和结肠的毛细血管血流,减少白细胞滚动,稳定毛细血管通透性。

6 氧自由基与 AP 胰腺微循环淤滞

AP 胰腺缺血-再灌流将产生大量氧自由基(OFR),通过多种途径导致胰腺微循环的损伤:通过脂质过氧化物作用而使细胞膜稳定性降低、卵磷脂分解、细胞蜕变;可致腺泡细胞溶酶的释放、胰酶的活化,直接造成组织的损伤;可引起微血管痉挛、毛细血管通透性增加、微血管内皮细胞损伤、白细胞在微血管内聚集和嵌塞、血栓素的上升等。与此同时,局部增加的毛细血管通透性造成体液外渗、导管或细胞内的渗透压改变;间质水肿、淋巴回流受阻使间质压增高,最终导致胰腺微循环淤滞。这一过程如不阻断,则成为恶性循环;胰腺持续缺血,引起胰酶

和血管毒性物质的再释放,出血坏死加剧。

7 血液流变学的影响

血液流变学也是影响微循环的因素之一。AP的血液流变学研究表明,AP动物模型外周血液在低切变率下的表观粘度、红细胞聚集指数、粘性分量、弹性分量及弹性模量明显增高,与胰腺炎组织坏死程度相关。血液流变学异常可使胰腺炎由水肿向坏死性发展,提示血液粘度、红细胞聚集的增加及红细胞变形性的降低造成胰腺局部微循环障碍,从而促使了AP的形成。

8 血管活性介质的作用

8.1 NO

NO是在NO合成酶(NOS)催化下由L-精氨酸生成的。NOS有3种异构体:nNOS和eNOS合称结构型cNOS,催化产生生理浓度的NO;iNOS的催化活性及活性持续时间都大大超过cNOS;体内高出生理浓度的NO是由iNOS催化合成的。NO松弛血管平滑肌、扩张血管;NO也具有细胞毒性。

AP发生时,iNOS的表达增强,从而使NO的合成增加。少量的NO对AP有益;但大量产生的NO可能引起难治性血管扩张,从而导致胰腺组织的低灌注,也可能产生细胞毒性作用,因而对胰腺组织有害。涉及NO对胰腺微循环作用的研究较多,但是结果并不一致。在AP时,胰腺组织中NO的水平降低;也有实验观察到NO水平明显增高,达正常时的2.5倍。给出血性胰腺炎大鼠静注L-精氨酸,可改善胰腺血流和减轻出血性胰腺炎的严重程度,且剂量越大效果越好;而给水肿性胰腺炎大鼠输注NO合成酶抑制剂可导致胰腺血流减少和胰腺炎病加重,实验结果提示,NO对胰腺微循环有保护作用^[8]。然而,也有研究发现NO并未参与水肿性向出血性胰腺炎转化,甚至有研究发现抑制NO产生可保护胰腺微循环。也有实验发现L-精氨酸虽然改善了胰腺微循环,但是使胰腺病理组织学改变加重。

8.2 ET的产生增多

ET是内皮素前体原(preproET)水解而成的、由21个氨基酸组成的多肽;ET有4种异性肽形式,血液中的ET主要为ET-1。ET-1主要在血管内皮细胞中表达。ET受体分为3类,其中ETA受体是ET-1选择性受体,它主要分布于血管平滑肌,介导血管收缩;ETB受体为ET非选择性受体,主要分布于血管内皮细胞,介导NO和PGI₂的释放。ET对微循环的

作用是双相的:较高浓度的ET引起长时间的血管收缩;低浓度ET则引起内皮依赖性血管舒张,血管扩张一般在收缩反应前出现,而且持续时间短。

多个实验显示,ET-1参与了AP微循环障碍的发生发展。在注射蛙皮缩胆囊肽(caerulein)后5h,使用ET-1可显著降低胰腺血流量,加剧胰腺微循环功能紊乱。将ET-1滴注在大鼠胰腺表面,可诱发微循环损害和腺泡细胞损伤,病理表现与经胆胰管注射牛磺胆酸钠诱发之AP相似,包括红细胞速度降低、毛细血管直径减小、机能毛细血管密度减低、多相灌注、胰腺严重水肿伴腺泡细胞坏死^[9],以上实验显示ET可导致胰腺微循环障碍。

8.3 缓激肽含量的变化

缓激肽是在激肽释放酶的作用下由激肽原生成的。缓激肽主要通过促进NO、花生四烯酸代谢产物和速激肽族物质的合成和释放发挥微循环效应。缓激肽对微血管的作用是双相的:低浓度缓激肽引起血管扩张,较高浓度则导致血管收缩。

至于缓激肽对AP胰腺微循环的影响,不同实验研究的结果是不一致的。在牛磺胆酸钠诱发的胰腺炎,经B2受体拮抗剂icatibant治疗后,胰腺机能毛细血管数量增加,毛细血管血流得到维持,微静脉的平均白细胞粘附数减少,组织病理学改变减轻;而在有效剂量的icatibant基础上加用激肽酶II抑制剂可导致微循环淤滞、广泛的白细胞粘附和严重的组织学损害,使用外源性缓激肽也有同样的作用,提示缓激肽加剧了胰腺微循环障碍^[10]。相反,有实验发现使用B2受体拮抗剂加重了AP病情;静注赖氨酸-缓激肽以替代缓激肽并不加重病情。

8.4 血小板活化因子(PAF)的产生

PAF是磷脂类物质,由白细胞、血小板和微血管内皮细胞等产生。PAF可影响微血管管径、微血管通透性和白细胞滚动、粘附和游走,它的这些作用是由不完全相同的机制介导的,包括促进NO的合成和中性粒细胞弹性蛋白酶(HNE)的释放、上调粘附分子等。PAF对微循环的作用有以下特点:它致微静脉收缩的作用强于微动脉;其作用呈双相性,在低浓度时使微动脉扩张,在高浓度时使微动脉收缩。

实验发现,使用PAF受体拮抗剂,可改善胰腺毛细血管血流,减轻胰腺组织水肿,抑制血浆白蛋白渗出,并遏制胰腺白细胞浸润,提示PAF可加重胰腺微循环障碍。

8.5 P物质的释放

P物质是速激肽族的重要成员,它是由感觉神

经的轴突释放的。P物质主要通过与其微血管内皮细胞上的神经激肽1受体(NK1受体)结合发挥其微循环效应。P物质可引起微血管通透性增强,扩张微动脉、诱发微循环血流的双相性变化(开始时为短暂的血流减少,继之以血流增加),使ICAM-1的表达和内皮细胞-白细胞相互作用增强,影响淋巴引流、促使水肿形成。P物质的微循环效应主要通过促使NO的产生来实现。

实验发现,对于蛙皮缩胆囊肽诱发的AP,NK1受体拮抗剂可阻断血浆外渗和血清淀粉酶增高;而破坏NK1受体可明显抑制血浆外渗、水肿和中性粒细胞浸润,同时也可减轻胰腺腺泡细胞坏死,实验结果提示,P物质具有促进炎症形成的作用。

目前对胰腺微循环障碍在急性胰腺炎发病机制中的作用正走向更深层次的认识,在AP胰腺微循环紊乱的初始阶段,胰腺小叶内动脉括约肌和微血管内皮细胞的损伤将受到诸多因素的影响,包括影响胰腺血管内皮细胞和胰腺微循环血细胞流变特性及力学信号传导途径的多种因子——如趋化细胞因子mRNA表达、白细胞表面粘附分子表达、细胞内Ca²⁺、H⁺离子通道的开放与细胞内离子浓度变化、血细胞和血管内皮细胞骨架蛋白结构及含量变化等等,这些局部分子血液流变学的影响因子与AP胰腺局部微循环损伤的关系、以及在AP由水肿性向坏死性转化过程中的作用尚待深入研究。

参 考 文 献

[1] Zhou Z G, Gao X H. Morphology of pancreatic microcirculation in the

monkey: light and scanning electron microscopic study. *Clin. Anat.*, 1995, 8(3):190—201.

- [2] Klar E, Werner J. New pathophysiologic knowledge about acute pancreatitis. *Chirurg.*, 2000, 71(3):253—264.
- [3] Klar E, Schrott W, Foitzik T et al. Impact of microcirculatory flow pattern changes on the development of acute edematous and necrotizing pancreatitis in rabbit pancreas. *Dig. Dis. Sci.*, 1994, 39(12):2639—2644.
- [4] Banerjee A K, Galloway S W, Kingsnorth A N. Experimental models of acute pancreatitis. *B. J. Surg.*, 1994, 81:1096—1103.
- [5] Hoffmann T F, Leiderer R, Waldner H et al. Ischemia reperfusion of the pancreas: a new in vivo model for acute pancreatitis in rats. *Res. Exp. Med. (Berl)*, 1995, 195(3):125—144.
- [6] Kusterer K, Poschmann T, Friedemann A et al. Arterial constriction, ischemia-reperfusion, and leukocyte adherence in acute pancreatitis. *Am. J. Physiol.*, 1993, 265(1 Pt 1):G165—171.
- [7] Lundberg A H, Granger D N, Russell J et al. Quantitative measurement of P- and E-selectin adhesion molecules in acute pancreatitis: correlation with distant organ injury. *Ann. Surg.*, 2000, 231(2):213—222.
- [8] Shibuya K, Sunamura M, Yamauchi J et al. Analysis of the derangement of the pancreatic microcirculation in a rat caerulein pancreatitis model using an intravital microscope system. *Tohoku J. Exp. Med.*, 1996, 180(2):173—186.
- [9] Plusczyk T, Bersal B, Westermann S et al. ET-1 induces pancreatitis-like microvascular deterioration and acinar cell injury. *J. Surg. Res.*, 1999, 85(2):301—310.
- [10] Bloechle C, Kusterer K, Kuehn R M et al. Inhibition of bradykinin B2 receptor preserves microcirculation in experimental pancreatitis in rats. *Am. J. Physiol.*, 1998, 274(1 Pt 1):G42—51.

IMPAIRMENT FACTORS OF PANCREATIC MICROCIRCULATORY IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE PANCREATITIS

Zhou Zongguang Chen Youdai

(Department of Hepato-bilio-pancreatic surgery, the First University Hospital, West China University of Medical Sciences, Chengdu, China 610041)

Abstract The feature of intralobular arterioles as end-artery is the anatomical base of pancreatic susceptibility to ischaemia. Intralobular arterioles are the first targets of pancreatic microcirculatory impairment. Pancreatic microcirculatory disturbance acts as initiating factor or aggravating/continuing one in acute pancreatitis. Manifestations and pathogenesis of pancreatic microcirculatory impairment are complex. Although a lot of researches have been done in respect to pancreatic microcirculatory impairment, many questions remain to be answered.

Key words acute pancreatitis, pancreatic microcirculatory impairment, pathogenesis