

· 综述 ·

# 重症急性胰腺炎中胰性脑组织损害机制研究进展

吉九威, 赵海平, 胡文秀, 要瞰宇

内蒙古医科大学附属医院肝胆胰脾外科 A 区, 内蒙古 呼和浩特 010059

**关键词:** 重症急性胰腺炎; 胰性脑组织损害; 胰酶激活学说; 胰性脑病**中图分类号:** R 576 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)11-1565-03

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)近年来发病率呈现升高的趋向,特别是合并多脏器功能不全或衰竭的发病机理尚未完全清楚,其常见的三大器官损害中,肾肺损害能够做到早期诊断及正确治疗,而脑组织损害作用机理极为复杂。胰性脑组织损害(pancreatic brain tissue injury, PBTI)是胰腺炎发病及治疗过程中的严重并发症之一,常发生于反复发作的慢性或急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP),尤其以 SAP 早中期和慢性复发性胰腺炎的急性发作期最常见。Lowell 在 1923 年首次报道临床观察发现,AP 患者存在精神、神经异常状态,后 Rothermich 等<sup>[1]</sup>在 1941 年报道 8 例胰腺炎病程中出现意识模糊、定向力障碍、激动伴妄想、幻觉等脑神经症状。胰性脑组织损害的表现,主要是定向力障碍、意识模糊、烦躁、幻觉、扑翼样震颤等精神神经障碍<sup>[1-3]</sup>,脑组织影像学检查也有其受损害的表现<sup>[4]</sup>。目前尚无有效的早期诊断及及时治疗的有效方法,预后不佳,致死率约 67%,严重影响了 SAP 并发 PBTI 的治愈率,研究 PBTI 的发病机制就显得尤为重要,因此可以为预防及治疗 PBTI 提供强大的理论依据。下面就对其发病机制进行回顾和综述。

## 1 SAP PBTI 的发病机制

**1.1 胰酶激活学说** 脂肪酶和磷脂酶可以损害中枢神经系统的结构,可能在胰性脑病(PE)的发病过程中扮演重要角色。在 SAP 患者中,胰腺出现出血坏死,合成分泌大量脂酶,其中可溶性磷脂酶 A2(soluble phospholipase A2, S-PLA2)就是胰腺的产物之一。PLA2 被蛋白酶、离子激活后,催化断裂卵磷脂的第 2 位酯键,使胰液中的卵磷脂和脑磷脂其转变为溶血性卵磷脂和溶血性脑磷脂,二者进入血液系统中后可以破坏血-脑屏障,且具有高度的细胞毒性和嗜神经性,可破坏神经元细胞膜的磷脂结构,从而造成脑细胞水肿、局灶性出血坏死,严重者可使神经轴突产生脱髓鞘改变,继而造成神经元继发性代谢障碍,最终产生神经精神症状<sup>[5-6]</sup>。在急性胰腺炎实验大鼠模型中,溶血性卵磷脂所引起的脑组织损害的病理基础是神经元轴突脱髓鞘改变,这主要表现在电传导率的降低。在正常情况下,钠离子通道分布在神经元郎飞结处,当发生脱髓鞘改变后,钠离子通道则重新分布到轴膜上,同样的道

理,钾离子通道也重新分布,因此神经脉冲的传导也发生了障碍,导致大脑病灶皮质兴奋或抑制,进而产生相应的神经精神症状<sup>[7]</sup>。脱髓鞘改变的靶抗原是髓鞘碱性蛋白(MBP),故测量血液及脑脊液中 MBP 的水平变化,可能为胰性脑组织损害早期诊断及预后评估提供线索。

**1.2 炎性介质与信号通路** 生理条件下,炎性介质在体内的含量很低,但在环境因素及疾病的刺激下,炎症介质的含量在短时间内迅速增加。炎性介质可以与其相应的受体相结合从而发挥其生物效应。SAP 患者并发脑组织损害与炎症介质的产生并造成相关器官功能障碍有密切关系<sup>[8]</sup>。研究发现,在 SAP 并发脑组织损害的早期阶段炎性介质含量的增加与 SAP 本身有关,但当继发细菌感染时,内毒素血症可以引起炎症介质的扩增效应(瀑布效应),继而造成器官功能的损害<sup>[9]</sup>。在 SAP 并发脑组织损害中,主要参与的炎症介质有肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素(IL)-6 和 IL-1 $\beta$ ,且 SAP 并发脑组织损害实验性大鼠中血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达量也相应升高<sup>[6]</sup>,由此说明 TNF- $\alpha$  和 IL-6 参与了大鼠脑组织损害的发生、发展,但其与 PBTI 的关系尚不清楚。哺乳动物核转录因子  $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路作为炎症反应的关键通路,调控着 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等炎症因子的释放, NF- $\kappa$ B 中关键的调控分子 I $\kappa$ B 激酶  $\beta$ (IKK $\beta$ ) 对炎症的级联反应调控起着正性调控作用。炎症细胞通过接受 TNF- $\alpha$  等重要炎症因子从而在胞内引起一系列的转录翻译和信号扩大,刺激 NF- $\kappa$ B 信号通路下游 IKK $\beta$  和 NF- $\kappa$ B 的表达,从而进一步增强炎症反应<sup>[10-11]</sup>。此外,作为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路作为 NF- $\kappa$ B 信号通路上游主要调控细胞的增殖、分化以及凋亡等重要的代谢活动。故信号通路在胰性脑组织损害的发病中可能有一定作用。

**1.3 缺氧及血流动力学改变** AP 患者血液中 PLA2 可破坏肺泡表面活性物质,使肺泡表面张力增大、肺泡塌陷、肺的顺应性降低, V/Q 比值发生变化,引起低氧血症。在 AP 发病早期阶段,高达 58% 的患者存在动脉低氧血症,因而引发脑组织代谢紊乱和脑水肿<sup>[12]</sup>。此外,血流动力学改变在胰性脑组织损害中也具有重要作用。SAP 患者所产生的坏死毒素及胰酶可以激活激肽系统、补体系统、凝血系统以及其他相关系统,进而对血流动力学产生重大影响。尤其在缺氧的情况下,胰腺组织可以产生心肌抑制因子抑制心肌的泵血功能,最终减少大脑、肝脏、肾脏等重要脏器的灌注<sup>[13]</sup>。SAP 所致的腹水可

以引起低蛋白血症,进而引起血浆胶体渗透压下降,造成肺水肿和通气障碍,从而加重缺氧,由此形成恶性循环,最终加重脑水肿及脑代谢障碍,出现相应的神经精神症状<sup>[14]</sup>。

**1.4 维生素 B1 缺乏** 维生素 B1 是焦磷酸硫胺素 (thiamine pyrophosphate, Tpp) 的前体物质,以焦磷酸硫胺素的形式发挥作用, Tpp 是丙酮酸脱氢酶、 $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶复合体和转酮醇酶的辅酶,参与糖酵解、柠檬酸循环、磷酸戊糖途径的非氧化分支。Tpp 可使丙酮酸脱羧转化成乙酞辅酶 A,使厌氧糖酵解与三羧酸循环联系起来,还能使  $\alpha$ -酮戊二酸转化成丁二酸,后者也是三羧酸循环中重要的一步反应。在硫胺素或 Tpp 缺乏的情况下,三羧酸循环不能顺利进行,故不能生成大量的 ATP,而几乎完全依靠葡萄糖氧化产生 ATP 作为能源的大脑细胞代谢就会发生障碍,并引起脑组织中乳酸堆积和酸中毒,干扰神经递质的合成、释放和摄取,导致中枢神经功能障碍。此外, SAP 患者长期禁食水也会导致维生素 B1 缺乏继而出现神经精神症状<sup>[15-16]</sup>。许林<sup>[17]</sup>通过临床研究发现, B 族维生素对于预防和治疗临床常见的迟发性胰性脑病具有显著效果。以此提示 B 族维生素缺乏是导致迟发性胰性脑病发生的主要原因之一。

**1.5 水、电解质紊乱** SAP 与钠、镁、磷、钙、钾等电解质含量的下降密切相关。水电解质含量的变化易影响脑细胞,进而使脑细胞代谢紊乱、脑水肿、急性颅高压和脑膜刺激症<sup>[18]</sup>。此外,当出现低钠血症时,如果过快过多的补钠,容易造成中枢神经系统脱髓鞘病变,即桥脑中央髓鞘溶解症,从而引起一系列神经及精神症状<sup>[19]</sup>。在 SAP 患者中,因肝肾功能损害,进而引起电解质紊乱,对脑组织产生损害,最终产生神经精神症状。

**1.6 氧自由基 (OFR) 与 PLA2 的协同作用** OFR 在 SAP 并发脑组织损害的发病机制中具有重要作用。在 SAP 中,血浆和脑组织中的过氧化物歧化酶 (SOD) 活性下降,脑组织中 OFR 不断积累,这将增加 PLA2 和丙二醛 (MDA) 的含量及活性,二者协同,共同参与了胰性脑组织损害的发生、发展<sup>[20-21]</sup>。黄娟等<sup>[22]</sup>认为,在 PBTI 的患者中及时清除 OFR 对其治疗有重要意义。

**1.7 其他因素** 内皮素-1 (ET-1)、一氧化碳 (NO) 等血管因子,细菌真菌感染,高血糖症、也与胰性脑组织损害的发生发展有关<sup>[23]</sup>。此外,张昆鹏等<sup>[24]</sup>认为高甘油三脂是 PBTI 发生的危险因素。

## 2 展望

PBTI 是 SAP 严重并发症之一,但其早期诊断困难,无特异性检查方法,仅通过临床症状及体征推断此病的发生,且本病的病死率高,仍然是临床工作中很棘手的问题。目前虽对 PBTI 进行了大量的实验及临床研究,但仍有许多问题亟待解决。对于 PBTI 的发病机制也是当前国内外研究的热点问题,目前普遍认为本病是以胰酶入血造成神经细胞脱髓鞘改变为基础,多种因素共同参与的疾病。目前胰酶学说已被大多数学者承认,并初步搞清楚胰酶、髓鞘碱性蛋白、TNF- $\alpha$  和 IL-6 在 SAP 脑组织损害实验性大鼠中的作用及意义。但作为调节

炎症反应的细胞传导通路的研究报道较少。相关文献曾报道过关于信号传导通道中丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 在 PBTI 的作用。值得一提的是在 PBTI 的发生发展中, mTORC1 信号通路的作用目前仍未见国内外学者阐述,可能成为国内外学者研究的切入点。

## 参考文献

- [1] Rothermich NO, Von Haam E. Pancreatic encephalopathy [J]. J Clin Endocrinol, 1941, 1(4): 872-881.
- [2] Menza MA, Murraay GB. Pancreatic encephalopathy [J]. Biol Psychiatry, 1989, 25(3): 781-785.
- [3] Sharma V, Sharma R, Rana SS, et al. Pancreatic encephalopathy [J]. JOP, 2014, 15(4): 383-384.
- [4] Kilinc O, Caferov K, Koytak PK, et al. Wernicke's Encephalopathy in Two Different Clinical Settings; One After Whipple Surgery and the Other Due to Alcohol Abuse [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2015, 27(1): e71-e72.
- [5] Bsbisi M, Peferoen LA, Holtman IR, et al. Demyelination during multiple sclerosis is associated with combined activation of micro glia/macrophages by IFN-gamma and alpha B-crystallin [J]. Acta Neuropathol, 2014, 128(2): 215-229.
- [6] 黄伯儒, 赵海平, 胡文秀. 髓鞘碱性蛋白、TNF- $\alpha$  和 IL-6 在实验性大鼠胰性脑病中的水平变化及相关性研究 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22(7): 816-821.
- [7] 刘小丰, 钱祝银, 苗毅. 溶血卵磷脂对胰腺炎大鼠脑损害作用的实验研究 [J]. 中国现代普通外科进展, 2004, 7(6): 340-342, 346.
- [8] Qiu F, Lu XS, Huang YK. Protective effect of low-molecular-weight heparin on pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatic rats [J]. Inflamm Res, 2012, 61(11): 1203-1209.
- [9] Douzinas EE, Tsidemiadou PD, Pitaridis MT, et al. The regional production of cytokines and lactate in sepsis-related multiple organ failure [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155(1): 53-59.
- [10] Engelmann C, Weih F, Haenold R. Role of nuclear factor kappa B in central nervous system regeneration [J]. Neural Regen Res, 2014, 9(7): 707-711.
- [11] 尹彪, 陈垦, 杨元生, 等. 胰性脑病动物模型的研究进展 [J]. 中华全科医学, 2014, 12(5): 809-811.
- [12] 江少娜. 胰性脑病的研究现状 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(2): 373-375.
- [13] Ates F, Kosar F, Aksoy Y, et al. QT interval analysis in patients with acute biliary pancreatitis [J]. Pancreas, 2005, 31(3): 238-241.
- [14] Chen CH, Lu MY, Lin KH, et al. Ureteral obstruction caused by L-asparaginase-induced pancreatitis in a child with acute lymphoblastic leukemia [J]. J Formos Med Assoc, 2004, 103(5): 380-384.
- [15] Lallas M, Desai J. Wernicke encephalopathy in children and adolescents [J]. World J Pediatr, 2014, 10(4): 293-298.
- [16] 钟佳, 黄道斌, 杜芳腾, 等. 急性胰腺炎恢复期突发 Wernicke 脑病 1 例 [J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(26): 4050-4052.
- [17] 许林. 早期使用 B 族维生素对预防胰性脑病的临床观察 [J]. 吉林医学, 2011, 32(18): 3694.

### 3 讨论

临床路径是指医护人员及其他医疗专业人员针对某个手术或某个病种,以循证医学作为基础,以预期的成本控制和预期的治疗效果为目的,制定的有严格的准确时间要求和工作顺序要求的标准化、程序化医疗检测流程和医疗处置流程<sup>[4]</sup>。临床路径可以对患者治疗过程中一定发生的关键事件根据时间发生的先后顺序进行规定,在一定时限内实现预期的效果<sup>[5]</sup>。作为一种先进的临床护理模式,临床护理路径可以在降低医疗成本的同时保证医疗质量,能够通过特定的病例或者病种通过实施标准化医护计划,不断优化诊疗护理流程,降低医疗费用<sup>[6]</sup>。赖海燕等<sup>[7]</sup>研究显示,针对某一种手术或者病种采取临床路径可以有效改善患者满意度,提高医疗资源的利用率。重型颅脑损伤是一种致死率和致残率均较高且治疗费用高昂的疾病,部分患者会发生不同程度的神经功能损伤,若不及时进行康复治疗,会导致肢体偏瘫的发生<sup>[8]</sup>。如何优化利用医疗资源,在康复阶段对患者进行科学有效的治疗,让患者最大程度地获益是康复临床中值得关注的问题。皮加<sup>[9]</sup>指出对重型颅脑损伤患者积极进行康复治疗 and 科学的护理干预,能够让患者受损的肢体功能最大限度地恢复代偿。临床路径管理作为一种可以提升医疗护理效率、降低医疗费用的医疗管理策略,可以有效优化医疗服务流程和诊疗护理缓解,加强对临床医务人员的管理,实现最大的成本效益<sup>[10-11]</sup>。另外,临床路径的管理还可以满足患者及其家属的知情权,提高患者及其家属对医护工作的满意度,促进医患关系的和谐。本文研究结果显示,临床护理路径管理在重型颅脑损伤术后康复护理中的实施能够有效缩短患者的康复治疗周期、减少患者的住院天数、降低患者的住院费用,和常规的护理模式相比具有显著的优势,和国外的一些结

论一致<sup>[12-13]</sup>。综上所述,在神经外科重型颅脑损伤术后康复患者护理中实施临床护理路径管理可以有效缩短住院时间,减少住院费用,降低并发症发生率、再手术率及再入院率,提高生活质量和患者满意度。

### 参考文献

- [1] 黄良珍,陈宝智,刘朝晖,等. 重型颅脑损伤患者术中低血压及术后死亡的危险因素[J]. 广东医学,2015,36(24):3838.
- [2] 袁鹰,李建民,任丽梅,等. 对颅脑损伤恢复期患者实施中医临床路径治疗 60 例临床观察[J]. 河北中医,2015,37(11):1647.
- [3] 宋凌霞,张咏梅,王静静,等. 重型颅脑损伤患者肺部感染危险因素 Logistic 回归分析及护理对策[J]. 中国实用护理杂志,2014,30(19):50-53.
- [4] 滕燕伊,孙岭梅,任汝仙,等. 腹腔镜子宫肌瘤切除术临床路径评价[J]. 重庆医学,2013,42(18):2153-2154.
- [5] 程兰,王伟荣,陈锦丽,等. 临床路径质量管理与控制体系构建[J]. 中华医院管理杂志,2012,28(11):818-820.
- [6] 马国胜,蔡曦光,孟永洁,等. 23 个病种实施临床路径效果分析[J]. 中华医院管理杂志,2013,29(5):353-356.
- [7] 赖海燕,卢桂花,秦丽平,等. 临床护理路径在垂体瘤经鼻切除术患者中的应用[J]. 护士进修杂志,2013,28(19):1745.
- [8] 张淑新. 重型颅脑损伤患者术后偏瘫行康复护理的价值[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(31):3518-3519.
- [9] 皮加. 早期康复护理干预对重型颅脑损伤术后偏瘫肢体康复效果的影响[J]. 河北医学,2013,19(5):768-771.
- [10] 田平,黄爱萍,李鹏,等. 临床路径对单病种管理影响的 Meta 分析[J]. 中华医院管理杂志,2012,28(2):122-124.
- [11] 王锴,林剑浩. 实施临床路径管理前后全髋关节置换术住院费用的对比研究[J]. 中华骨科杂志,2014,34(6):612-618.
- [12] Glaser JB, Castellano M. Using Clinical Pathways to Access Interventions to Prevent COPD Readmissions [J]. Chest, 2015, 148(4):e134.
- [13] Cho HY, Na S, Kim MD, et al. Implementation of a multidisciplinary clinical pathway for the management of postpartum hemorrhage: a retrospective study[J]. Int J Qual Health Care, 2015, 27(6):459.

收稿日期:2016-07-07 编辑:王娜娜

(上接第 1566 页)

- [18] Wang YK, Hwang DY, Wanng SS, et al. Terlipressin-induced hyponatremic Encephalopathy in a noncirrhotic patient[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2013, 29(12):691-694.
- [19] Koul PA, Khan UH, Jan RA, et al. Osmotic demyelination syndrome following slow correction of hyponatremia: possible role of hypokalemia[J]. Indian J Crit Care Med, 2013, 17(4):231-233.
- [20] 成俊,周亚魁,陈纪伟,等. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  在胰性脑病发病机制中的作用[J]. 中国普通外科杂志, 2002, 11(3):142-145.
- [21] Shi C, Andersson R, Zhao X, et al. Potential role of reactive oxygen species in pancreatitis-associated multiple organ dysfunction [J].

Pancreatolgy, 2005, 5(4/5):492-500.

- [22] 黄娟,陈东风. 胰性脑病的诊治进展[J]. 重庆医学, 2015, 44(11):1558-1561.
- [23] 王玉军. 44 例复发性急性胰腺炎的临床特征、病因分析及治疗研究[J]. 中国卫生产业, 2014(16):1-2.
- [24] 张昆鹏,张晓愉,贾军红,等. 重症急性胰腺炎并发胰性脑病的临床特点及相关影响因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(21):4109-4112.

收稿日期:2016-06-20 修回日期:2016-07-28 编辑:王国品