

- [10] Barbieri AM, Filopanti M, Bua G, et al. Two novel non-sense mutations in GALNT3 gene are responsible for familial tumoral calcinosis[J]. *J Hum Genet*, 2007, 52(5): 464.
- [11] Laleye A, Alao MJ, Gbessi G, et al. Tumoral calcinosis due to GALNT3 C. 516-2A >T mutation in a black African family[J]. *Genet Couns*, 2008, 19(2): 183.
- [12] Ichikawa S, Lyles KW, Econs MJ. A novel GALNT3 mutation in a pseudoautosomal dominant form of tumoral calcinosis: evidence that the disorder is autosomal recessive[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(4): 2420.
- [13] Frishberg Y, Topaz O, Bergman R, et al. Identification of a recurrent mutation in GALNT3 demonstrates that hyperostosis-hyperphosphatemia syndrome and familial tumoral calcinosis are allelic disorders [J]. *J Mol Med*, 2005, 83(1): 33.
- [14] Topaz O, Shurman DL, Bergman R, et al. Mutations in GALNT3, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoral calcinosis[J]. *Nat Genet*, 2004, 36(6): 579.
- [15] Specktor P, Cooper JG, Indelman M, et al. Hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis caused by a mutation in GALNT3 in a European kindred [J]. *J Hum Genet*, 2006, 51(5): 487.
- [16] Kelly D, Carmichael, James A, et al. Familial Tumoral Calcinosis: A Forty-Year Follow-up on One Family [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2009, 91: 664.
- [17] Ichikawa S, Imel EA, Sorenson AH, et al. Tumoral calcinosis presenting with eyelid calcifications due to novel missense mutations in the glycosyl transferase domain of the GALNT3 gene [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(11): 4472.
- [18] Ichikawa S, Guignon V, Imel EA, et al. Novel GALNT3 mutations causing hyperostosis hyperphosphatemia syndrome result in low intact fibroblast growth factor 23 concentrations [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(5): 1943.
- [19] Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23 [J]. *Nature*, 2006, 7, 444(7120): 770.
- [20] Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML, et al. A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(9): 2684.
- [21] Li CF, MacDonald JR, Wei RY, et al. Human sterile alpha motif domain 9, a novel gene identified as down-regulated in aggressive fibromatosis, is absent in the mouse [J]. *BMC Genomics*, 2007, 3, 8: 92.
- [22] Chefetz I, Ben Amitai D, Browning S, et al. Normophosphatemic familial tumoral calcinosis is caused by deleterious mutations in SAMD9, encoding a TNF-alpha responsive protein [J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(6): 1423.
- [23] Topaz O, Indelman M, Chefetz I, et al. A deleterious mutation in SAMD9 causes normophosphatemic familial tumoral calcinosis [J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 79(4): 759.

(收稿日期: 2009-07-26 修回日期: 2009-10-20)

· 综 述 ·

中耳先天性胆脂瘤

钱 怡 综述, 胡国华[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院耳鼻喉科 400016)

关键词:胆脂瘤; 先天性; 中耳; 历史; 机制; 复发; 治疗; 预后

中图分类号: R739.61

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)09-1150-04

先天性胆脂瘤 (congenital cholesteatoma, CC) 是一个罕见的病种, 约占所有胆脂瘤的 2%~5%, 随着耳鼻喉科医师的重视及诊疗技术的提高, CC 的发病率有增加趋势^[1]。目前, 它的发病机制仍不清楚。胆脂瘤这个术语最早是在 1838 年由 Muller 提出的。1922 年, Cushing 介绍了 CC 这一概念。而在 1953 年, House^[2] 第 1 次正式报道了 1 例中耳位于砧镫关节的 CC。1989 年, Levenson 等^[3] 提出了诊断 CC 的临床标准。

1 发病机制学说^[4]

1.1 鼓环发育障碍学说 CC 主要出现在中耳鼓室峡部, 鼓环在抑制外耳道黏膜生长过程中起主要作用。如果在外胚层细胞前进过程中没有接收到鼓环的抑制信号, 就可能超过鼓环到达中耳形成 CC。

1.2 化生学说 Sade 认为中耳黏膜受到炎症刺激化生成为

复层鳞状上皮。

1.3 外胚层植入学说 在胚胎发育过程中, 第一和第二腮弓两个基板在融合过程中, 外胚层细胞植入中耳形成 CC。

1.4 羊水吸入学说 在围生期偶吸入羊水或胎粪, 其中具有分化能力的鳞状上皮细胞进入中耳种植, 从而形成 CC。但是很多学者都找到了证据反对此学说。

1.5 微小损伤学说 通过无法检测出的鼓膜的微小损伤, 有增殖能力的柱状上皮侵入到中耳, 在炎症刺激下化生成鳞状上皮。

1.6 表皮样物学说 (epithelial formation, EF) 此学说是现在被大家广泛接受的学说。在 1936 年, Teed 发现在胎儿中耳前上象限有上皮样物残留。在正常的胚胎发育过程中, 这些残留物出现在孕周 33 周以前, 而 33 周以后将会自己吸收。1986

[△] 通讯作者, E-mail: qianyil19@gmail.com。

年 Michael 在 37~68 周胎儿颞骨中发现了类似物。位置在咽鼓管中耳开口边,靠近鼓环。随着在产后的婴儿颞骨中表皮样物的发现,极大支持了 Michael 的这一学说,并提出表皮样物与 CC 的相关性。CC 与先天性外耳道闭锁有关^[5],为 EF 学说提供了正面证据。EF 周围生化环境的改变可能使 EF 持续存在,而中耳炎症或创伤也可能导致 CC 形成。而 CC 也可以出现在中耳后上下象限、乳突、岩尖,这是 EF 学说的不利证据,可能是不同的机制^[6]。

2 CC 的分子细胞机制

各种类型的胆脂瘤(先天性,原发性,继发性,复发性)的分子和细胞学差异无统计学意义。胆脂瘤上皮在行为上更像创伤一愈合的过程而不是新生物。胆脂瘤上皮每层细胞的高增生暗示它具有对内外部刺激的反应,这种刺激是炎症细胞释放细胞活素而产生的。细菌在胆脂瘤和宿主之间起了一定的联系作用。

3 中耳 CC (congenital middle ear cholesteatoma, CMEC) 的各种分型方法

3.1 根据胆脂瘤的位置分为 A 型、B 型、A/B 型, A 型胆脂瘤在中鼓室, B 型在上鼓室, A/B 型是混合型, 中鼓室和上鼓室均有。

3.2 根据胆脂瘤的形状分为开放型和闭合型, 开放型不形成上皮团块或囊状物, 表现为扁平的角化上皮, 闭合型及囊袋型。开放型一般在后上象限, 闭合型在前上象限。在后上象限的 CC 在耳镜检查中常被延迟发现, 因为在那个区域鼓膜更不透明。后象限的 CC 比前上象限的 CC 更具侵犯性, 因为临近许多组织结构, 如听小骨、面神经等。

4 临床表现

大多数患者有单侧传导性听力下降^[7-9], 也有的患者听力正常^[10]。双侧出现 CC 十分罕见。约占 CC 的 3%, 迄今为止报道的病例数少于 15 例。出现失去味觉和舌麻木感也很少见^[11]。也有单纯以分泌性中耳炎为主要表现的 CC^[12]。耳痛不常见。如出现颅内并发症时可出现头痛、发热。当 CC 侵犯内耳半规管时可出现眩晕, 侵犯面神经时可出现周围性面瘫。侵犯乳突可出现耳后肿胀、耳后流脓, 如造成骨质破坏形成瘘管通向外耳道可以形成外耳道排液。和后天性胆脂瘤相比, CC 颅内并发症报道率较低。也有一些报道认为, CC 可与一些疾病共存, 如与家族性多发性肠腺瘤性息肉 (familial adenomatous polyposis coli, FAP) 共存, CC 可能和 FAP 有相似的机制, 由于基因的变异导致细胞生长和空间排列的异常。CC 也可与耳蜗前庭结构异常并存, Propst 等^[13]发现, 在 CC 中前庭解剖异常、内淋巴窝扩大、前庭水管增大、前庭发育不全的发现率比后天性胆脂瘤和对照组(正常组)高。提示不正常的颞骨更易形成胆脂瘤或者基因变异致使前庭耳蜗结构异常和胆脂瘤发生。

CMEC 的耳镜检查典型的表现在鼓膜的前上象限有一个白色的团块状物, 鼓膜完整, 没有穿孔。也有报道在后上象限^[7], 可能提示该种 CC 的起源与前上象限的不同。也可能是正常的鼓膜^[14]。

1989 年, Levenson 等^[3]提出了 CMEC 的临床诊断标准, (1)在完整鼓膜后的白色团块;(2)既往无耳漏史和鼓膜穿孔史;(3)既往无耳手术史;(4)排除外耳道闭锁、鼓膜内巨大 CC;(5)不排除以前有中耳炎发作史(急性)的病例。

CC 容易被误诊为耳硬化症和听骨链畸形^[7], 因为患者常常表现为听力下降, 无耳流脓史、鼓膜穿孔史。

在计算机断层扫描 (computer tomographie, CT) 扫描中, 常

表现为鼓峡部卵圆形团块, 中耳腔气化良好, 乳突是气化型。CC 的边缘常常轻度硬化, 也可能出现圆齿状。平扫 CT 是低密度的, CT 值跟脑脊液一样, 在没有感染的情况下, 增强扫描 CC 没有强化。在磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 成像中, 表现出长 T1 和长 T2 的特征, 在 T1 加权像是低强化, T2 加权像是高强化。和 CT 一样在有造影剂时没有增强, 除非被感染或者被肉芽组织浸润。MRI 也能很好地诊断一些并发症, 例如硬脑膜的侵犯、脑脓肿、脑疝形成、面神经炎、迷路膜炎等^[6, 15-16]。在评价手术以及随访中, 觉察出 CC 的复发, MRI 比 CT 更敏感。但是在 CC 复发时检测出骨质的远期破坏, CT 比 MRI 更灵敏。

CC 还要与后天性胆脂瘤 (acquired cholesteatoma, AC) 鉴别, 在大多数情况下两者根据临床表现(病变所处的位置, 鼓膜, 上皮生长特点)能鉴别。但在某些情况下仍很难将两者区别开来。Kojima 等^[17]提出了 CC 和 AC 在分子生物学上的不同——端粒长度的不同。CC 的端粒长度比正常的外耳道上皮细胞短, 而 AC 与正常组织端粒长度一样。

5 治疗

以手术为主。因为多数患者是儿童, 手术目的主要有:(1)彻底清除病变;(2)最大限度保留残存听力;(3)防止复发。有 2 种技术: 闭合式 (canal wall up, CWU) 和开放式 (canal wall down, CWD) 技术^[18]。在气化好的乳突的患者, CWU 是一个很理想的选择。CWD 适应证: CWU 手术失败, 随访差, 因此需一次性完全取出病灶, 鼓室无通气的硬化型乳突, 仅存单侧听力耳, 迷路瘘, 病变扩大到上鼓室后部和鼓室。胆脂瘤侵犯上鼓室或鼓室是造成闭合式手术失败的重要原因之一^[19]。在是否需要计划的 2 次手术上, 及凭术前 CT 结果和第 1 次 CWU 术中发现是否能决定 2 次手术的必要, 还存在争议。如果听骨链未被腐蚀, 鼓室上隐窝或鼓室没有被波及, 一次手术就够了^[18]。大多学者推荐, 患者中耳腔病变严重, 术前 CT 提示中耳腔通气不良, 可以考虑在 2 次手术的同时进行听小骨重建术。一个成功的听骨链重建术取决于 3 个重要的因素: 植入假体的质量, 重建技术, 中耳病变的严重程度。许多报道都提倡 CWU 应作为一线术式。但是, 没有一个惟一的术式是适合所有患者的, 故应个体化治疗。无论选择什么样的术式, 长期的随访是必要的。当胆脂瘤侵犯了至少 2 个象限时, 应该用软骨或颞骨筋膜加强修复鼓膜, 以及用骨性材料重建鼓室。

6 中耳胆脂瘤的残留或复发

残留胆脂瘤定义为没有完全彻底清除病变组织造成胆脂瘤的残留。复发胆脂瘤是继发于鼓膜凹陷袋而新形成的胆脂瘤。CC 易复发的危险因素有侵袭性 CC 合并听骨链受腐蚀。侵犯范围越大的和镫骨上结构 (stapes superstructure, SS) 被腐蚀的患者比局限于中鼓室和没有 SS 受累的患者相比, 复发率明显增高^[18]。CC 残留地方通常在鼓室上隐窝和中鼓室。

残留率和复发率的报道很不一样^[20], 从 5%~71%; 应用 CWU 的手术, 残留率在 42%~44%; 在 CWD 的术式中复发率约为 13%。Lazard 等^[21]提出: 小的 CC、年纪较小的儿童复发率低。在用鼓室凿开术和有镫骨损坏的病例中, CC 残留率较高。他同样发现术后继发的鼓膜凹陷袋与复发有关, 而鼓膜凹陷袋形成的危险因素是: CC 本身侵犯了咽鼓管, 鼓室切开后没有做重建。可见残留率或复发率和胆脂瘤的位置、病变程度和范围、患者年龄、采用的术式相关。

7 预后

影响术后听力的因素为: 听骨链的状态, 中耳黏膜的情况

及引流,手术的方式,是否再次手术。结合 Potsic 等^[22]的分级系统(表 1),在第 1 次评估时级数越高,病变越严重,预后越差。CC 的复发率比继发性胆脂瘤高^[18]。儿童型胆脂瘤的复发率比成人型高,但是目前还没有强有力的证据支持。而胆脂瘤的位置也和预后有关,位于前上象限的胆脂瘤容易彻底清除,所以相对于位于后部的胆脂瘤,预后也较好。

表 1 Potsic 分级系统

级数	表现
第 1 级	存在于单个象限,听骨链和乳突均未受累
第 2 级	存在于多个象限,听骨链和乳突均未受累
第 3 级	听骨链受累,为了根除病变而清除听小骨,乳突未受累
第 4 级	侵及乳突(不管 CC 在何处)

除了上面提到的分级系统可以判断预后外,还可以用单克隆抗体(MIB1)作为一种免疫标记。MIB1 和胆脂瘤的增生有线性相关性,胆脂瘤上皮增生与胆脂瘤的复发密切相关,并且 MIB1 对于是否需要 2 次手术很有意义。

8 儿童和成人 CC 区别

儿童型 CC 与成人型 CC 相比,表现更为典型和较轻,成人型表现多种多样,有面瘫、耳鸣;儿童则表现为舌麻木感、味觉消失等,儿童型 CC 的鼓膜更为典型。成人型 CC 比儿童型 CC 更易误诊,特别是误诊为耳硬化症和听骨链畸形。儿童型中耳 CC 常出现在中鼓室的后上部,此部分比前上部的胆脂瘤更易造成听骨链破坏。儿童型中耳 CC 与成人型可能起源不同。成人型的中耳胆脂瘤侵及范围比儿童型广,破坏力似乎更大,成人型 CC 的 2 次手术率比儿童组明显低,复发率也明显低,可能和胆脂瘤的位置、手术方式、是否 2 次手术有关。成人组的预后比儿童组好。

9 结 论

虽然 CC 的发病率在上升,但是临床仍罕见,人们对它的了解也不透彻。EF 学说是目前被大家广泛接受的解释 CC 的学说,但仍受到一些学者的质疑,它的发病机制仍是一个谜。在各种胆脂瘤(先天性,原发性,继发性,复发性)之间没有明显的分子细胞学差异。胆脂瘤上皮表现为创伤一愈合过程而不是新生物。早期诊断非常重要,因为可以降低复发率和并发症,症状表现主要取决于胆脂瘤的位置和范围。有些小孩没有任何主诉,所以学校体检时的纯音测试尤为重要。当看到鼓膜后有一白色团块物时,要提高警惕,有可能只是看到了冰山一角,这时可以考虑行 CT/MRI。现在可以测量端粒长度来鉴别先天性和继发性胆脂瘤,CC 的端粒长度比继发性胆脂瘤的短。治疗上仍以手术为主。儿童型 CC 与成人型 CC 相比,表现更为典型和较轻,成人型表现多种多样,易误诊为耳硬化症和听骨链畸形,成人组的预后比儿童组好。闭合式手术为推荐的一线术式,但现在主张个体化治疗,根据患者的特殊情况制定个体化的治疗方案。听骨链的状态、中耳腔黏膜状况以及通气、手术方式都和预后密切相关。复发率和胆脂瘤的位置以及范围,手术方式相关。Potsic 的分级系统以及 MIB1 的应用对于判断预后很有意义。而无论选择什么术式,长期随访都是必要的。

参考文献:

[1] Warren FM, Bennett ML, Wiggins RH, et al. Congenital cholesteatoma of the mastoid temporal bone[J]. Laryngo-

scope, 2007, 117(8):1389.

- [2] House HP. An apparent primary cholesteatoma; case report[J]. Laryngoscope, 1953, 63(8):712.
- [3] Levenson ML, Michaels L, Parisier SC. Congenital cholesteatoma of the middle ear in children; origin and management[J]. Otolaryngol Clin North Am, 1989, 22:941.
- [4] Mirko T. A new pathogenesis of mesotympanic (congenital) cholesteatoma [J]. Laryngoscope, 2000, 110 (11): 1890.
- [5] Caughey RJ, Jahrsdoerfer RA, Kesser BW. Congenital cholesteatoma in a case of congenital aural atresia [J]. Otol Neurotol, 2006, 27:934.
- [6] Pasanisi E, Lella FD, Bacciu A, et al. Imaging case of the month; bilateral congenital cholesteatoma [J]. Otol Neurotol, 2008, 29:720.
- [7] 申卫东, 韩维举, 杨仕明, 等. 先天性胆脂瘤 [J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2007, (3):27.
- [8] Choi HG, Park KH, Park SN, et al. Clinical experience of 71 cases of congenital middle ear cholesteatoma [J]. Acta Otolaryngol, 2009, 20:1.
- [9] Park KH, Park SN, Chang KH, et al. Congenital middle ear cholesteatoma in children; retrospective review of 35 cases [J]. J Korean Med Sci, 2009, 24(1):126.
- [10] Smouha EE, Javidfar J. Cholesteatoma in the normal hearing ear [J]. Laryngoscope, 2007, 117:854.
- [11] Mahanta VR, Uddin FJ, Mohan S, et al. Non-classical presentation of congenital cholesteatoma [J]. Ann R Coll Surg Engl, 2007, 89:1.
- [12] 薛建荣, 张堰, 程荣荃. 以分泌性中耳炎为主要表现的先天性胆脂瘤 2 例 [J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2005, 13(2):107.
- [13] Propst EJ, Blaser S, Trimble K, et al. Cochleovestibular anomalies in children with cholesteatoma [J]. Laryngoscope, 2008, 118:517.
- [14] Yoshida T, Sone M, Mizuno T, et al. Intratympanic membrane congenital cholesteatoma [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009, 73(7):1003.
- [15] Marchioni D, Mattioli F, Cobelli M, et al. CT morphological evaluation of anterior epitympanic recess in patients with attic cholesteatoma [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009, 266(8):1183.
- [16] Manolis EN, Filippou DK, Tsoumakas C, et al. Radiologic evaluation of the ear anatomy in pediatric cholesteatoma [J]. J Craniofac Surg, 2009, 20(3):807.
- [17] Kojima H, Miyazaki H, Shiwa M, et al. Molecular biological diagnosis of congenital and acquired cholesteatoma on the basis of differences in telomere length [J]. Laryngoscope, 2001, 111:867.
- [18] Shirazi MA, Muzaffar K, Leonetti JP, et al. Surgical treatment of pediatric cholesteatomas [J]. Laryngoscope, 2006, 116(9):1603.
- [19] Richter GT, Lee KH. Contemporary assessment and management of congenital cholesteatoma [J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2009, 17(5):339.

- [20] Kutz JJ, Friedman RA. Congenital middle ear cholesteatoma[J]. Ear Nose Throat J, 2007, 86(11):654.
- [21] Lazard DS, Roger G, Denoyelle F, et al. Congenital cholesteatoma: risk factors for residual disease and retraction pockets—a report on 117 cases[J]. Laryngoscope, 2007, (117):634.

- [22] Potsic WP, Samadi DS, Marsh RR, et al. A staging system for congenital cholesteatoma[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002, 128:1009.

(收稿日期:2009-08-24 修回日期:2009-10-19)

· 综 述 ·

重症胰腺炎肝细胞凋亡的机制及展望

刘 宏 综述, 邓明明[△] 审校

(泸州医学院附属医院消化内科, 四川泸州 646000)

关键词: 重症急性胰腺炎; 肝脏损伤; 细胞因子

中图分类号: R576.02

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)09-1153-03

细胞凋亡又称程序性细胞死亡, 是局部环境生理或病理性变化引起的、由自身内部机制调节的一种主动的并按一定程序进行的细胞自发性死亡方式。重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)过程中血清、腹水及肝脏各种原因造成的肝损伤都可以出现肝细胞凋亡, 肝细胞凋亡是肝脏损伤的表现及机制之一, 大量的肝细胞凋亡可造成肝功能障碍, 严重时可发展至肝衰竭。因此, 了解重症胰腺炎时肝细胞凋亡的机制将有利于重症胰腺炎肝脏损伤的预防及治疗。

1 胰腺炎时引起肝细胞凋亡因素

1.1 胰腺炎相关性腹水(pancreatitis, associated ascitic fluid, PAAF) 近年来发现胰腺炎相关性腹水在胰腺炎肝脏损伤肝细胞凋亡中有着重要的作用, 在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)时形成腹水不仅作为一种损伤体征出现, 而且具有很强的致病性, 可以促使 AP 病情进一步加剧, 并造成胰外器官的损害。

Takeyama^[1]通过动物实验研究发现胰腺炎相关性腹水能够导致肺泡上皮细胞、肾小管上皮细胞及肝细胞等器官的薄壁细胞凋亡, 并导致急性重症胰腺炎器官功能不全。细胞的凋亡数影响重症胰腺炎的死亡率及发病率, 控制细胞的凋亡对改善重症胰腺炎的临床愈后有重要的意义。Yang 等^[2]又进一步发现, 向大鼠静脉滴注灭菌的 PAAF, 同时将离体人肝细胞株(CCL-13)暴露于 PAAF 24 h 后, 大鼠血清天门冬氨酸氨基转移酶(ALT)、丙氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)水平和肝细胞凋亡的数量都明显增加。在 CCL-13 中检测到 p38-促分裂原活化蛋白激酶(p38-mitogen-activated protein kinase, p38-MAPK)的激活, 细胞凋亡出现了时间和剂量的依赖性, 而 caspase-3 抑制剂 II 可以减少凋亡。故而认为 PAAF 通过 p38-MAPK 的激活和 caspase-3 依赖的途径引起肝细胞凋亡从而造成了肝损伤。同时也有学者认为, PAAF 通过其含有的细胞毒性物质造成了肝细胞凋亡, 并发现 PAAF 导致肝细胞酸中毒、细胞内钠滞留、线粒体内 ATP 耗竭等, 并认为 PAAF 中含有的血色素可能是造成肝脏损伤的细胞毒性物质之一, PAAF 可造成肝细胞内钙超载。这也可能是 AP 时肝脏受损以及 AP 造成多器官功能损伤的原因之一。

1.2 弹性蛋白酶 在正常情况下, 胰液内的胰蛋白酶原无活性, 待其流入十二指肠, 受到胆汁和肠液中的肠激酶(enterodi-

nase)的激活作用后乃变为有活性的胰蛋白酶。胰腺炎时因某些因素激活了胰蛋白酶, 后者又激活了其他酶反应, 如胰蛋白酶对由脂蛋白构成的细胞膜及线粒体膜并无作用, 而胰液中的磷脂酶 A 被脱氧胆酸激活后, 作用于细胞膜和线粒体膜的甘油磷脂, 使之分解变为脱脂酸卵磷脂, 亦称溶血卵磷脂(lysolecithin), 后者对细胞膜有强烈的溶解作用, 可溶解、破坏胰腺细胞膜和线粒体膜的脂蛋白结构, 致细胞凋亡坏死。

Sha 等^[3]和赵万蓉^[4]认为胰蛋白酶是 SAP 多器官功能障碍的罪魁祸首。弹性蛋白酶正常存在于胰腺腺泡细胞的酶原颗粒和胰液中, 被胰蛋白酶激活后水解弹力纤维和多种其他蛋白质, 是消化破坏血管壁的关键酶, 使血管壁水肿、出血、微循环障碍, 从而造成患者早期循环紊乱, 多脏器出血、血性胸腔积液及腹水。这种病理变化最明显的是肝脏, 因为肝脏是第一个接受最高浓度的胰蛋白酶静脉血流的器官。Murr 等^[5]利用含胰弹性蛋白酶(1 u/mL)和/或钆(0.5 mg/mL)的灌洗液灌洗鼠的肝脏, 胰弹性蛋白酶可以使流出液中 AST、ALT、LDH、肿瘤坏死因子(TNF)和细胞坏死凋亡率升高, 且组织中 TNF-mRNA 表达也增加, 而钆则可以减弱弹性蛋白酶的这些作用。

由此可见, 弹性蛋白酶可以导致类似 AP 时的肝损害表现, 与弹性蛋白酶的激活可导致 ASP 时急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的发生是一致的, 由此而认为弹性蛋白酶是 AP 时全身多器官衰竭中导致炎症细胞广泛激活的重要因子。

1.3 细胞内 Ca²⁺ 超负荷 细胞内 Ca²⁺ 是重要的第二信使, 参与细胞的多种生理功能, 一旦超负荷将从多方面对细胞造成不可逆的损伤和促凋亡作用。Ueda 等^[6]用荧光钙离子指示剂 Fluo-2/AM 检测 PAAF 原代培养的人肝细胞, 发现 PAAF 可以增加细胞内 Ca²⁺, 且在加入 PAAF 1 min 后就有细胞内 Ca²⁺ 的增加。对 PAAF 成分分析发现, 只有分子质量在 5 × 10⁴ 及其以上的成分同时具有升高细胞内 Ca²⁺ 和细胞毒性的特性。且细胞内 Ca²⁺ 释放阻滞剂(TMB-8)和毒胡萝卜素都不能抑制 PAAF 导致的细胞内 Ca²⁺ 升高, 细胞外 Ca²⁺ 螯合剂 EGTA 则能抑制细胞内 Ca²⁺ 升高。这意味着细胞内 Ca²⁺ 的增加是由细胞外向细胞内的转运所致。血小板活化因子受体抑制剂(TCV-309)也有阻断作用; 胰腺炎相关性血清也有升高细胞内 Ca²⁺ 的作用, 由此认为血小板活化因子在细胞内 Ca²⁺ 升高中可能发挥着中心环节的作用。

[△] 通讯作者, E-mail: mingming390@sina.com.