

- [6] Klivanov AL, Shevchenko TI, Raju BI, et al. Ultrasound-triggered release of materials entrapped in microbubble-liposome constructs; a tool for targeted drug delivery[J]. *J Control Release*, 2010, 148(1): 13-17.
- [7] Willmann JK, Lutz AM, Paulmurugan R, et al. Dual-targeted contrast agent for US assessment of tumor angiogenesis in vivo[J]. *Radiology*, 2008, 248(3): 936-944.
- [8] Miller DL, Song J. Tumor growth reduction and DNA transfer by avitation-enhanced high-intensity focused ultrasound in vivo[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2003, 29(6): 887-893.
- [9] Aoi A, Watanabe Y, Mori S, et al. Herpes simplex virus thymidine kinase-mediated suicide gene therapy using nano/microbubbles and ultrasound[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34(3): 425-434.
- [10] Zhou S, Li S, Liu Z, et al. Ultrasound-targeted microbubble destruction mediated herpes simplex virus-thymidine kinase gene treats hepatoma in mice[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29(1): 170.
- [11] Ling X, Li F. Silencing of antiapoptotic surviving gene by multiple approaches of RNA interference technology[J]. *Biotechniques*, 2004, 36(3): 450-460.
- [12] 李雪霖, 王志刚, 凌智瑜, 等. 超声破坏微泡造影剂促使大鼠心肌血管新生的实验研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2007, 23(1): 6-8.
- [13] Korpanty G, Chen S, Shohet RV, et al. Targeting of VEGF-mediated angiogenesis to rat myocardium using ultrasonic destruction of microbubbles[J]. *Gene Therapy*, 2005, 12(17): 1305-1312.
- [14] 盛妮妮, 王志刚, 刘地川, 等. 超声微泡介导碱性成纤维细胞生长因子基因转染鼠缺血心肌的实验研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2009, 25(8): 725-727.
- [15] 康娟, 吴小翎, 张勇, 等. 载多西紫杉醇脂质超声微泡造影剂对兔 VX2 肝癌增殖和凋亡的作用[J]. *中国超声医学杂志*, 2009, 25(7): 642-645.
- [16] Koike H, Tomita N, Azuma H, et al. An efficient gene transfer method mediated by ultrasound and microbubbles into the kidney[J]. *J Gene Med*, 2005, 7(1): 108-116.
- [17] Azuma H, Tomita N, Kaneda Y, et al. Transfection of NF-kappaB-decoy oligodeoxynucleotides using efficient ultrasound-mediated gene transfer into donor kidneys prolonged survival of rat renal allografts[J]. *Gene Ther*, 2003, 10(5): 415-425.
- [18] Manome Y, Nakayama N, Nakayama K, et al. Insonation facilitates plasmid DNA transfection into the central nervous system and microbubbles enhance the effect[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2005, 31(5): 693-702.
- [19] 叶维霞, 曹有德, 孙阳阳, 等. 超声微泡介导 Pgp6/Neoz 质粒转染大鼠神经干细胞的实验研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2011, 27(5): 385-387.
- [20] Shimamura M, Sato N, Taniyama Y, et al. Development of efficient plasmid DNA transfer into adult rat central nervous system using microbubble-enhanced ultrasound[J]. *Gene Ther*, 2004, 11(20): 1532-1539.
- [21] 张风河, 张雪, 黄萍, 等. p75 神经营养蛋白受体基因敲除对小鼠面神经损伤后神经再生的影响[J]. *华西口腔医学杂志*, 2010, 28(1): 95-98.
- [22] 赵莉, 关宿东, 单增强, 等. GDNF 基因体内转染对大鼠面神经损伤后的修复作用[J]. *中国康复医学杂志*, 2007, 22(9): 785-789.
- [23] Kreutzberg GW. Principles of neuronal regeneration[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 1996, 66: 103-106.
- [24] Hui K, Kucera J, Henderson JT. Differential sensitivity of skeletal and fusimotor neurons to Bcl-2-mediated apoptosis during neuromuscular development[J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(4): 691-699.
- [25] 刘稳, 高志强, 神平, 等. 小鼠病毒性面神经炎模型中面神经元凋亡的研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(9): 742-746.
- [26] Fujitani M, Yamagishi S, Che YH, et al. P311 accelerates nerve regeneration of the axotomized facial nerve[J]. *J Neurochem*, 2004, 91(3): 737-744.
- [27] Akazawa C, Kohsaka S. In vivo characterization of sonic hedgehog in the peripheral nerve regeneration[J]. *Brain Nerve*, 2007, 59(12): 1341-1346.

(收稿日期:2012-01-15 修回日期:2012-02-22)

· 综 述 ·

重症急性胰腺炎非手术治疗的研究现状

胡大碧 综述, 邱 明, 杨秀江[△] 审校

(重庆市大足区人民医院中心 ICU 402360)

关键词: 胰腺炎, 急性坏死性; 治疗; 研究

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.14.036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)14-1429-03

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见的急腹症,发病率为(4.9~80)/10万,其中重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的发生率为20%~30%,发病后常伴全身炎症反应,炎症介质和细胞因子进入血液循环后进一步激活其他

炎症细胞,释放更多的炎症介质,因此,形成恶性循环,加剧全身反应,病死率极高,总体病死率为9%~40%^[1-2]。SAP发病机制和治疗方法一直是近年来研究的难点和热点。随着现代医学的不断发展和进步,人们对SAP发病机制和临床研究的

[△] 通讯作者, Tel: 13908322928; E-mail: jiangshan00138@163.com。

深入, SAP 的治疗取得了重要进展, SAP 的病死率较以前明显下降, 绝大部分 SAP 患者通过非手术治疗就获得了满意疗效。本文对 SAP 非手术治疗的最新研究成果综述如下。

1 一般治疗

一般治疗是 SAP 治疗的基础, 为 SAP 的后续治疗提供了保障, 包括持续胃肠减压、禁食、禁饮和营养支持。腹胀是 SAP 的临床症状之一, 患者腹腔内压力增高, 可影响心、肺、肾等脏器的功能, 诱发和加重功能障碍。胃肠减压可以缓解腹胀, 降低腹腔内压力, 减少胰液的分泌, SAP 患者持续胃肠减压 10 d 左右。进食可以刺激胃肠消化液的分泌, 同时也刺激胰腺的外分泌, 从而加重病情, 故禁食 3 周左右可以有效地改善病情, 缩短病程。

SAP 患者能量消耗较大, 加之禁食、禁饮的需要, 所以机体始终处于高度的代谢状态, 因此, 营养支持显得十分的重要。主要是补充足够的脂肪、蛋白质、糖类等营养物质。营养支持分肠内营养 (enteral nutrition, EN) 和全肠外营养 (total parenteral nutrition, TPN)。合适的 EN 支持既能让胰腺“休息”, 又能保护肠黏膜屏障和提供能量。SAP 患者需要营养支持且消化道具有部分功能, 能够耐受 EN, 建议首选 EN 支持。如果患者无法耐受 EN 支持, 出现腹痛加剧、造瘘口引流量增多等临床表现时, 应选用 TPN 支持。吴丹等^[3]比较 TPN 及 EN 支持治疗 SAP 的临床效果发现, TPN 组患者的平均住院时间明显长于标准 EN 与免疫 EN 组 ($P < 0.05$), 其平均医疗费用也明显高于后两者 ($P < 0.05$), 合理应用 EN 有助于缓解 SAP 病情, 改善机体的营养状态。

2 药物治疗

2.1 西药治疗 主要包括抑制胰酶、抗生素等药物的使用。SAP 患者胰腺泡损害, 大量的胰蛋白酶原被释放出来并激活, 同时炎症细胞因子的增多, 不仅导致了全身的炎症反应, 甚至还会造成多器官功能的衰竭。生长抑制素不仅可以限制胰腺腺泡细胞的分泌, 而且还能控制促炎性细胞因子的扩散, 从而控制疾病的发生、发展。生长抑素是一种十四肽类激素, 它能有效地阻止胰酶的释放和合成、抑制胆囊和小肠液的分泌, 松弛 Oddi 括约肌, 使胰腺引流通畅, 降低胰管压力, 减少胰管内胰液反流, 改善胰腺的血液循环, 阻止胰腺的自身消化, 并通过网状内皮系统而减轻 SAP 引起的内毒素血症, 从而在 SAP 的治疗中发挥了重要作用^[4]。黄继征等^[5]采用生长抑素联合加贝酯对 SAP 患者治疗, 发现其可缩短病程, 减少并发症及死亡率, 具有良好的治疗效果, 对 SAP 疾病的转归起着重要作用。应德琴^[6]观察生长抑素治疗 SAP, 结果提示实验组临床症状缓解时间、血淀粉酶恢复正常时间和临床治愈时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$), 而且实验组重症患者并发症及病死率均明显低于对照组重症患者 ($P < 0.05$)。

由于 SAP 可引起全身性的细菌感染, 所以在治疗时, 尤其应重视抗生素的使用。早期使用抗生素是为了预防感染; 晚期使用抗生素是为了控制感染^[7]。SAP 一定要在早期使用抗生素, 再根据病情的需要改变剂量, 而且在病情稳定后才能慢慢停止使用。

王培培等^[8]通过对重症急性胰腺炎 SD 大鼠进行研究, 提示褪黑素 (melatonin, MT) 能明显改善 SAP 胰腺组织损伤, 对 AP 有保护作用, 这可能与调节 Smac/DIABLO、XIAP mRNA 的表达有关。MT 具有抗氧化活性, 是一种高效的内源性自由基清除剂, 能有效清除羟自由基、过氧亚硝基阴离子等。MT 亦可以通过抑制 NF- κ B 的激活而在防治炎症性疾病中起积极

作用^[9]。将 MT 应用于 SAP 的研究正日益受到重视并成为目前最活跃的领域之一。

2.2 中药治疗 中药治疗 SAP 的机制有以下几方面: (1) 保护胰腺细胞功能; (2) 影响胰腺的外分泌功能; (3) 诱导胰腺腺泡细胞的凋亡; (4) 促进胰腺细胞再生; (5) 改善胰腺微循环; (6) 抑制炎症介质的释放; (7) 保护肠黏膜屏障, 抑制肠道细菌移位; (8) 阻滞钙离子通道, 减少钙离子的细胞内流^[10]。中医认为, SAP 属中医脾心痛、胃脘痛、腹痛范畴, 其病理机制主要是中焦湿热蕴阻, 气滞血淤, 腑气不通, 不通则痛。根据“六腑以通为用”、“通则不痛”的原则, 故治以通里攻下、活血止痛。

贾利辉等^[11]采用大承气汤加味灌肠治疗 SAP, 研究提示治疗组总有效率为 81.6%, 对照组为 52.6%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。大承气汤合红藤、黄连通里攻下, 泻热解毒, 荡涤肠腑, 迅速清除肠道内细菌和毒素, 阻止肠道菌群和内毒素的移位及有效清除体内已移位的内毒素, 保护和修复肠黏膜屏障, 从而解除肠麻痹所致的淤滞。丹参、延胡索活血化瘀止痛, 丹参可改善胰腺微循环, 抑制血栓形成, 减少炎症渗出。芒硝具有止痛消炎、改善局部循环、刺激肠蠕动、防止肠麻痹、松弛 Oddi 括约肌、降低胆管压力的作用; 对网状内皮系统有明显刺激作用, 使其增生现象与吞噬能力有所增强, 加强抗炎作用; 通过刺激迷走神经反射使局部血液供应丰富, 网状内皮系统吞噬能力增强, 从而调动了机体内在的抗病能力, 加快淋巴细胞生成。姚建平^[12]在 SAP 患者的综合治疗中加用芒硝外敷, 结果发现芒硝外敷在综合治疗 SAP 有明显改善临床症状的效果, 可以缓解 SAP 患者腹痛、发热等临床症状。

3 血液净化

SAP 和其他器官受损的主要原因是过度炎症反应, 目前, 已明确了全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 与多器官功能障碍 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 的关系。血液净化可清除和调整循环内的炎症介质, 而被广泛应用于临床调整炎症介质的释放及危重患者的抢救。由于血液透析能清除血液中 5×10^4 以下的中相对分子物质, 故可用来清除急性胰腺炎时过多释放的细胞因子和炎症介质, 阻断 SIRS, 减少 MODS 和脓毒症等并发症的发生, 是 SAP 早期有效的辅助治疗措施。血液净化解了早期促炎细胞因子引起的过度炎症反应, 从而阻止病情的发展, 提高存活率。血液净化有连续性血液净化与间歇性血液透析, 连续性血液净化与间歇性血液透析相比, 具有血流动力学稳定、液体平衡优点, 是治疗 SAP 的首选。应用连续性血液净化时机宜早, 早期血液滤过治疗能有效缓解临床症状, 改善 SAP 预后, 但血液透析的适应证、停滤指征, 具体血液透析模式的选择尚无统一意见。孙度^[13]对 SAP 患者早期间断短时应用血液透析治疗, 两组患者 APACHE II 评分方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗组患者腹痛消失时间及腹胀缓解时间明显短于对照组 ($P < 0.05$), 患者 APACHE II 评分也显著降低 ($P < 0.05$)。储腊萍等^[14]对 SAP 患者应用脉冲式大容量血液滤过和连续性血液滤过, 发现治疗后两组症状明显改善, APACHE II 评分、血清淀粉酶、肝功能、血肌酐、白细胞和 CRP 均有下降 ($P < 0.05$)。

4 腹腔灌洗

SAP 病程中, 由于胰液的自身消化作用, 使胰腺、胰周不断产生坏死组织, 部分患者可能出现严重的胰周感染和脓肿, 这些组织和感染灶可以产生大量的酶、有活性的毒性物质、炎症介质和细胞因子, 经过淋巴组织和腹膜吸收入入循环系统

后,会引起机体的应激反应和全身炎症反应综合征,进而造成 MODS。早期清除腹腔内有害物质,阻断或减少有害物质和各种炎症介质及细胞因子吸收入血,可以减轻全身炎症反应综合征和对远隔器官的损害。给予持续的腹腔灌洗,能够主动和及时地稀释并且吸出毒性物质,清除坏死组织,减少酶性复合物的刺激和吸收,控制感染,还能够引流坏死组织和感染灶,有利于提高治愈率,降低病死率^[15]。灌洗过程要严格无菌化操作,灌洗时严密观察生命体征、引流管及有无皮肤溃疡出现。郑永等^[16]对 SAP 患者进行腹腔镜下置管腹腔灌洗引流提示,腹腔灌洗能明显减轻内毒素血症,减低 NF- κ B 活性剂细胞因子浓度,有效减轻 SAP 患者炎症反应。

SAP 的病情危重,并发症多,病死率高,原则上进行重症监护治疗,治疗措施的选择要根据患者的病情进行个性化治疗。随着分子医学、免疫学理论和技术的巨大进展,以及研究工作的不断深入和广大医务工作者的不懈努力,SAP 的治疗将取得突破性进展。

参考文献:

- [1] Mishreki AP, Bowles MJ. A case of widespread aortic thrombosis secondary to acute severe pancreatitis [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2011, 93(4): 17-18.
- [2] Andersson B, Andersson R, Ohlsson M, et al. Prediction of severe acute pancreatitis at admission to hospital using artificial neural networks [J]. *Pancreatology*, 2011, 11(3): 328-335.
- [3] 吴丹,戴洪银,汪小燕. 不同早期营养支持疗法治疗重症急性胰腺炎的疗效比较 [J]. *重庆医学*, 2011, 40(18): 1834-1836.
- [4] Xia Q, Yuan L, Yang XN, et al. Comparison of integrated Chinese and Western medicine with an without somatostatin supplement in the treatment of severe acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(7): 1073-1076.

- [5] 黄继征,霞明,龚传明,等. 生长抑素联合加贝酯对重症急性胰腺炎临床转归的影响 [J]. *局解手术学杂志*, 2011, 20(3): 298-300.
- [6] 应德琴. 生长抑素治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察 [J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(11): 41-43.
- [7] Nicholson LJ. Acute pancreatitis; should we use antibiotics [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2011, 13(4): 336-343.
- [8] 王培培,吴建胜,高道键,等. 褪黑素对重症急性胰腺炎的保护作用 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2010, 22(2): 100-103.
- [9] Li JH, Yu JP, Yu HG, et al. Melatonin reduces inflammatory injury through inhibiting NF-kappaB activation in rats with colitis [J]. *Mediators Inflamm*, 2005, (4): 185-193.
- [10] 张喜平,吴迪炯. 中药治疗重症急性胰腺炎机制研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2008, 37(3): 120-122.
- [11] 贾利辉,郝景坤,陈琳,等. 大承气汤加味灌肠治疗重症急性胰腺炎 38 例 [J]. *辽宁中医杂志*, 2006, 33(12): 1600.
- [12] 姚建平. 芒硝在重症急性胰腺炎综合治疗中缓解症状的疗效观察 [J]. *浙江实用医学*, 2009, 14(1): 19.
- [13] 孙度. 早期间断短时血滤治疗重症急性胰腺炎 36 例临床分析 [J]. *中国医药科学*, 2011, 1(12): 103.
- [14] 储腊萍,俞娅芬,周俊晶,等. 脉冲式高容量血液滤过与连续性血液滤过治疗重症急性胰腺炎的疗效比较 [J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(12): 2154-2156.
- [15] Tang C, Wang B, Xie B, et al. Treatment of sever acute pancreatitis through retroperitoneal laparoscopic drainage [J]. *Front Med*, 2011, 5(3): 302-305.
- [16] 郑永,康利民,杨文雄,等. 腹腔镜下腹腔灌洗引流对重症急性胰腺炎全身炎症反应的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(8): 1398-1400.

(收稿日期:2012-01-05 修回日期:2012-03-01)

· 综 述 ·

化疗药物对重要脏器不良反应的研究进展

郑梦颖 综述,陈晓品 审校

(重庆医科大学附属第一医院肿瘤科 400016)

关键词:肿瘤;研究;化疗药物;不良反应

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.14.037

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)14-1431-03

化疗对肿瘤细胞的杀伤作用显著,但因其无明显靶向性,对正常细胞亦产生杀伤作用,引起明显的不良反应。该不良反应是在严格按照药物应用途径、方法、剂量等情况下发生的,不包括误用、超量等人为因素,具体表现为一系列临床病理综合征。本文仅就化疗药物对心血管、呼吸及神经系统的不良反应的相关进展作一综述。

1 化疗药物对心血管系统的不良反应

1.1 发生机制及临床表现 引起心血管系统不良反应的化疗药物主要包括蒽环类、紫杉醇、氟尿嘧啶类等。

蒽环类引起心脏毒性的机制与氧自由基有关^[1]。氧自由

基导致心脏内多种亚细胞变化,包括心肌细胞骨架结构完整性丧失;降低抗氧化剂浓度;干扰心肌纤维膜钠-钾泵作用,最终导致细胞内钙蓄积^[2]。蒽环类药物诱导心脏毒性按照出现的时间可分为急性、亚急性和迟发性。急性毒性包括心肌病、室上性心动过速、室性异位心律、心包心肌炎、明显心电图改变和罕见的猝死。其中心肌病发生率较高,常在给药后几小时到几天内发生,表现为心内传导功能障碍和心律失常。少数病例会发生心包炎和急性左心室衰竭。亚急性心脏损害是在治疗结束 1 年内发生,通常在最后一次用药后 3 个月出现症状高峰,但 8 个月左右仍有报道出现。迟发性心脏毒性是指在治疗结