

2012,157(4):406-416.

- [11] 陈瑞珍,解玉泉. 病毒性心肌炎向扩张型心肌病演变的免疫学机制[J]. 诊断学理论与实践,2011,10(5):414-417.
- [12] Yuan J,Cao AL,Yu M,et al. Th17 cells facilitate the humoral immune response in patients with acute viral myocarditis[J]. J Clin Immunol,2010,30(2):226-234.
- [13] Fan Y,Weifeng W,Yuluan Y,et al. Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of coxsackievirus b3-induced viral myocarditis reduces myocardium inflammation[J]. Virol J,2011,17(8):1-7.
- [14] 吴巾红,钟家蓉. STAT3 在 小鼠急性病毒性心肌炎发病中的作用机制[J]. 重庆医科大学学报,2010,35(7):995-998.
- [15] 袁璟,曹爱林,余娴,等. 急性病毒性心肌炎患者 Th17 细胞作用初步研究[J]. 临床心血管病杂志,2009,25(1):9-11.
- [16] Qing K. Distinct different expression of Th17 and Th9 cells in coxsackie virus B3-induced mice viral myocarditis [J]. Virology J,2011,8(1):267-274.
- [17] Yang F. Expression of IL-23/Th17 pathway in a murine model of coxsackie virus b3-induced viral myocarditis[J]. Virology J,2011,8(1):301-310.
- [18] Baldeviano GC,Barin JG,Talor MV,et al. Interleukin-

17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy [J]. Circ Res, 2010,106(10):1646-1655.

- [19] 王海燕,张炬. Th17 研究进展[J]. 免疫学杂志,2009,25(5):608-615.
- [20] Martinez NE,Sato F,Kawai E,et al. Regulatory T cells and Th17 cells in viral infections: implications for multiple sclerosis and myocarditis [J]. Future Virol, 2012, 7(6):593-608.
- [21] Nindl V,Maier R,Ratering D,et al. Cooperation of Th1 and Th17 cells determines transition from autoimmune myocarditis to dilated cardiomyopathy [J]. Eur J Immunol,2012,42(9):2311-2321.
- [22] Kania G,Blyszczuk P,Stein S,et al. Heart-infiltrating prominin-1⁺/CD133⁺ progenitor cells represent the cellular source of transforming growth factor beta-mediated cardiac fibrosis in experimental autoimmune myocarditis [J]. Circ Res, 2009, 105(5):462-470.
- [23] 孙景辉,张圳,翟淑波,等. 结缔组织生长因子在病毒性心肌炎心肌组织中的变化 [J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(10):782-787.

(收稿日期:2013-02-05 修回日期:2013-04-17)

重症急性胰腺炎并发心脏损伤的临床特征及诊治

昌毓穗¹,罗小龙²,刘明和³综述,刘季春^{1△},傅华群⁴审校

(1. 南昌大学一附院外科,南昌 330006;2. 江西省吉安县中医院口腔科 343100;
3. 江西省吉安市青原区卫生局 343100;4. 南昌大学二附院外科,南昌 330006)

关键词:重症急性胰腺炎;心脏损伤;机制;诊断;治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.23.042

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)23-2801-03

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP)是临床上常见的急腹症,有起病急、进展快、病情重、并发症多和病死率高等特点。其病死率可高达 20%~30%^[1]。早期患者死亡主要与过度炎症反应导致的心功能障碍或急性呼吸窘迫综合征(ARDS)相关。本文对 SAP 相关性心脏损伤的临床特征及诊治作一综述。

1 病理生理概述

胰腺炎相关性心肌损伤是以胰酶异常激活为始动因素导致的炎症因子级联瀑布效应引起的损伤,机制较复杂。早期过度炎症反应起了重要作用。

近期研究发现,胰腺炎时,胰腺炎相关蛋白(pancreatitis-associated protein,PAP)在胰腺及血中呈高表达,并且在起病 2 d 内可作为一种预测胰腺炎严重程度的精确指标^[2]。也有研究表明,PAP 是胰岛 β 细胞的一种自身抗原,在胰腺炎时被诱导高表达^[3]。因此,其可能通过自身免疫反应造成自身机体的损伤。还有研究表明 PAP 是一种参与免疫调节的分泌型应

激蛋白,不但刺激胰腺中单核细胞,而且能刺激脾、腹膜及血中单核细胞的活性,增加白细胞介素 1(interleukin 1,IL-1)、白细胞介素 6(interleukin 6,IL-6)、肿瘤坏死因子 α 的表达^[4]。从而启动炎症级联反应。此前有人发现 PAP 可促进巨噬细胞中核转录因子 kappaB 的核转位及抑制 kappaB 抑制蛋白激酶 α 的磷酸化,引发炎症的级联反应。

更直接的证据表明 PAP 与心脏损伤相关。Watanabe 等^[5]在鼠自身免疫性心肌炎模型中发现 PAP 的表达水平显著增高,并且与 IL-6 的表达呈明显正相关。而 IL-6 是公认的炎症细胞因子,在介导炎症反应中发挥着重要的作用。此外,还发现心肌的药物毒性损伤时伴有持续的 PAP 高表达。由此可见,PAP 在 SAP 早期时高表达,可能在重症胰腺炎相关性心肌损害中发挥了重要作用。

实验表明,Th17 细胞能通过分泌特征性细胞因子——白细胞介素 17(interleukin 17,IL-17)而促进胰腺的炎症反应^[6]。IL-17 可作为 SAP 早期预测严重程度的一个有效指标,其敏感

性可高达 97%，特异性为 94%；并且其与器官功能不全的发生及死亡风险有较好的相关性^[7]。

在心肌梗死模型的研究中，IL-17 及其受体表达均明显增加，通过依赖丝裂原活化蛋白激酶和 3-磷酸肌醇激酶的信号途径使 IL-6 及诱生性一氧化氮合酶高表达^[8]。有人证实心肌细胞表达 IL-17 受体并与 IL-17 作用，导致单核细胞趋化蛋白-1 在心肌细胞呈剂量和时间依赖性高表达^[9]。在慢性排斥的血管移植模型中，T 细胞渗入动脉黏膜中表达 IL-17^[10]。由此推断，SAP 时 Th17 细胞高表达的 IL-17 在 SAP 相关性心脏损伤中可能产生重要作用。IL-17 可能主要是通过其介导的炎症反应及免疫反应对心脏产生损伤。

在细胞水平上，早期炎症反应导致心肌细胞 L-型钙通道电流增强，钙内流增加，导致心肌细胞内钙超载^[11]，引发心肌细胞损伤。在器官水平上，导致左室收缩和舒张功能呈进行性降低，直至心脏功能衰竭。在形式上表现为细胞坏死或凋亡。心肌超微结构上表现为心肌细胞呈浊肿变性或点状及局灶性坏死，甚至出现心肌过度收缩断裂、块状肌凝以及出血坏死等改变；间质内血管扩张充血，部分间质出血，周围炎性细胞浸润。有人发现 SAP 时心肌细胞出现大量凋亡，认为通过调节凋亡和抗凋亡基因的表达而抑制心肌细胞凋亡可保护心脏功能，降低病死率^[12]。

2 临床特征

SAP 并发心脏损伤时，除具有上腹痛、胰酶明显升高等胰腺炎本身的临床表现及全身炎症反应综合征外，依据心脏损伤的轻重可出现程度不一的循环及意识障碍表现。心肌损伤的早期临床表现不明显时，容易被全身炎症反映及胰腺炎本身症状掩盖。主要表现为心肌损伤导致的左室每搏量及心脏指数下降而引起的血流动力学紊乱及交感-肾上腺轴兴奋等代偿性反应，可出现精神紧张、兴奋或烦躁不安，心率、呼吸加快及尿量减少等反应外周血管阻力增加的表现。血压可出现上下波动，但脉压差缩小。此时，心肌肌酸激酶同工酶(CK-MB)和肌钙蛋白 I(cTnI)可较早特异性地反映心肌损伤的程度^[13]。

随着心肌损伤加重，患者可感胸闷、心悸及胸痛，不能用低血容量、发热、电解质紊乱等解释的心动过速(心率大于 100 次/分)或心率缓慢(心率小于 50 次/分)；进而易出现心律失常、心源性休克、心包炎、心包积液等表现，有的还可出现心肌梗死^[14]、心力衰竭等症状，甚至出现猝死。其心电图检查也常有明显异常。

胰腺炎相关性心脏损伤可出现各种异常心电图改变，但大部分呈 ST 段和 T 波的非特异性改变^[15]，如不同导联出现 ST-T 段抬高或降低，T 波低平或高尖等；其他还可出现异常 Q 波或 U 波；各类心律失常或心脏停搏等。个别甚至酷似急性心肌梗死^[16]。

心肌梗死的心电图改变可有如下特点：(1)ST 段改变：正对梗死区的导联，出现 ST 段抬高、ST 段弓背向上。与 T 波连在一起，形成“单向曲线”。梗死区反面导联可出现对称而直立的 T 波。(2)异常 Q 波的时间大于或等于 0.04 s；深度在 I、II、III、avF 导联上超过同导联 R 波的 25%，在 avF 导联上超过同导联 R 波的 50%，在 V4~V5 导联超过同导联 R 波的 15%。(3)急性心肌梗死时心电图改变随着心肌缺血的发展及恢复，呈现一系列变化：①最早出现的是心内膜下心肌的缺血型 T 波改变(T 波高耸直立)。但这个改变时间极为短暂。②ST 段抬高出现比较早，并且变化很快，可在几分钟或几小时内达到最高，甚至成为单向曲线。往往在几小时、几天或更长时间(约

1~2 周内)，由于侧支循环建立使缺血及损伤程度减轻，ST 段又逐渐回到等电位线上，与此同时，T 波倒置，在 3~6 周内 T 波倒置逐渐加深(冠状 T 波)。③QS 波或异常 Q 波也比较早期出现，一般说来，这种改变一旦发生，则没有多少变化，也不会消失。而胰腺炎病情好转时心肌损害的心电图改变可恢复正常。

3 诊断

在 SAP 诊断成立时，出现典型的血流动力学改变及心律失常、心源性休克、心包炎、心包积液等表现和心肌特异性酶谱及心电图改变，则诊断不难。重要的是在早期能及时发现问题。因此，凡是 SAP 患者都应重视生命体征及 CK-MB、cTnI 和心电图的观察监测。并注意以下几点：(1)心率：临床分析时，单就心率快慢不能说明有无心肌损害，当不能用低血容量、发热、电解质紊乱等解释的心动过速或缓慢时，应考虑心肌损伤可能。(2)心电图：个别出现酷似急性心肌梗死心电图时，应详细询问病史及进一步检查，如心脏彩超或冠状动脉造影等(SAP 常出现核素显像示左心室前壁缺血性改变，但冠状动脉造影正常)，以免盲目使用溶栓剂而造成严重并发症^[14]。(3)血清 CK-MB 和 cTnI 二者结合可特异性反映心肌受损，cTnI 与急性病理生理和慢性健康评分(APACHE II)呈正相关，可预测其严重性。

4 治疗方法

原发病处理得当与否直接影响到胰腺外器官预后的好坏。因此，应治疗 SAP 和胰腺外受累器官二者并重。

4.1 SAP 治疗 目前，大多数学者趋向于早期非手术治疗，认为早期非手术治疗可减少并发症和降低病死率。其主要的原则：(1)给予支持治疗并防治可能发生的特殊并发症^[17]。(2)通过特异地阻断其发病机制，限制胰腺炎症和坏死及全身炎症反应的严重程度^[18]。现代观点认为，应及早进行肠内营养，促进肠道的屏障和免疫功能，减轻炎症反应^[19]；而且，有随机对照试验认为过去的“足量补液”观点应慎重，可导致更高的持续存在的器官功能障碍和局部积液^[20]。因此，应在原则指导下个体化处理。

对 SAP 在非手术治疗过程中出现胰腺感染、不能控制的胆道感染、病情无好转且进行性恶化者或有其他外科并发症者及时中转手术，可望提高急性重症胰腺炎的治愈率^[21]。

4.2 心脏损伤的救治

4.2.1 一般处理 (1)严密监测心、肺、肾等重要器官或系统功能及生命体征，及早发现心肌损伤及变化趋势，有利于治疗其功能障碍，阻断病理链反应。(2)给氧支持：心肌对低氧血症非常敏感。纠正低氧血症，保证心肌代谢和节约心肌氧耗也是防治关键。(3)镇静镇痛：SAP 患者早期容易产生恐惧、焦虑，加上疼痛等，都会导致心肌的耗氧增加。(4)如出现休克，可取休克体位，并穿休克裤。

4.2.2 积极纠正水、电解质及酸碱失衡 早期补液治疗能改善生存率。但应注意结合中心静脉压和动脉血压的分析来掌握液体的量，以免心脏前后负荷过重及肺水肿或腹腔间隔综合征^[22]。必要时可监测肺动脉压及肺毛细血管楔压。

4.2.3 去除炎症因子 炎症介质的释放在心血管功能不全中起了重要作用，相互间形成正反馈而导致级联放大效应。血液滤过能有效地清除 SAP 患者体内的炎症因子，因而更有利于循环和呼吸功能的改善^[23]。此外，一些炎症介质的特异性拮抗剂也有一定的疗效。

4.2.4 改善心肌缺血及能量代谢 可给予极化液、ATP、辅酶

Q、肌昔、细胞色素 C 等。中医药如丹参、参脉制剂,能增加冠脉血流,使缺血、缺氧的心肌细胞较快获得保护和修复。

4.2.5 扶持心肌收缩力 当出现心功能不全时,可使用洋地黄类药物。特别适宜心率快者。

4.2.6 纠正严重心律失常 早期常为心动过速。如 120 次/分左右,可不特殊处理,若持续在 140~150 次/分,可给予西地兰等。

4.2.7 治疗休克 出现休克者,应按抗休克治疗。

4.2.8 其他药物 如钙通道阻滞剂,具有防止钙离子内流、保护细胞结构与功能的作用;吗啡类拮抗剂可改善组织血液灌流和防止细胞功能失常;氧自由基清除剂能减轻缺血再灌注损伤对组织的破坏作用。

总之,胰腺炎相关性心肌损伤是以胰酶异常激活为始动因素导致的炎症因子级联瀑布效应引起的损伤,机制较复杂。进一步深入研究可能有助于心肌损伤的防治。

参考文献:

[1] Warshaw AL. Improving the treatment of necrotizing pancreatitis—a step up[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(16): 1535-1537.

[2] Duarte-Rojo A, Suazo-Barahona J, Ramirez-Iglesias MT, et al. Time frames for analysis of inflammatory mediators in acute pancreatitis: improving admission triage[J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(10): 2282-2287.

[3] Li B, Wang X, Liu JL. Pancreatic acinar-specific overexpression of Reg2 gene offered no protection against either experimental diabetes or pancreatitis in mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 299(2): G413-G421.

[4] Viterbo D, Zenilman ME, Bluth MH. Comparison of His and GST tagged versions of recombinant pancreatitis associated protein 2 in modulation of inflammatory responses[J]. *Inflamm Res*, 2010, 59(10): 827-835.

[5] Watanabe R, Hanawa H, Yoshida T, et al. Gene expression profiles of cardiomyocytes in rat autoimmune myocarditis by DNA microarray and increase of regenerating gene family[J]. *Transl Res*, 2008, 152(3): 119-127.

[6] Martin-Orozco N, Chung Y, Chang SH, et al. Th17 cells promote pancreatic inflammation but only induce diabetes efficiently in lymphopenic hosts after conversion into Th1 cells[J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(1): 216-224.

[7] Botoi G, Andercou A. Interleukin 17—prognostic marker of severe acute pancreatitis[J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2009, 104(4): 431-438.

[8] Barry SP, Ounzain S, McCormick J, et al. Enhanced IL-17 signalling following myocardial ischaemia/reperfusion injury[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 163(3): 326-334.

[9] Liu YY, Li YY, Wang SS, et al. Effect of IL-17 on the expression of monocyte chemoattractant protein-1 in the

cardiac myocytes[J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2012, 28(2): 163-166.

[10] Liu AC, Lee M, Mcmanus BM, et al. Induction of endothelial nitric oxide synthase expression by IL-17 in human vascular endothelial cells: implications for vascular remodeling in transplant vasculopathy [J]. *J Immunol*, 2012, 188(3): 1544-1550.

[11] 刘辰光,魏志刚,赵浩亮. α -淀粉酶对大鼠心室肌 L-型钙通道电流的影响[J]. *山西医药杂志:下半月刊*, 2010, 39(6): 497-498.

[12] Du X, Cao Y, Xue P, et al. Protective effect of intermedin on myocardial cell in a rat model of severe acute pancreatitis[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2011, 16(3): 462-476.

[13] 陆敬儒,周荣正,沈亮. 78 例急性胰腺炎患者心肌酶谱变化[J]. *宁夏医科大学学报*, 2011, 33(8): 777-778.

[14] Hsu PC, Lin TH, Su HM, et al. Acute necrotizing pancreatitis complicated with ST elevation acute myocardial infarction: a case report and literature review[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2010, 26(4): 200-205.

[15] Meuleman VG, Schinkel AF, Vos J. Electrocardiographic abnormalities caused by acute pancreatitis[J]. *Neth Heart J*, 2011, 19(3): 137-139.

[16] Turkay C, Aydogan T, Karanfil A, et al. T-wave depletion and bradycardia possibly secondary to acute pancreatitis: review of the literature[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2009, 20(4): 295-297.

[17] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案)[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2007, 12(3): 206-208.

[18] 张圣道,雷若庆. 重症急性胰腺炎的诊治规范与指南解读[J]. *中华外科杂志*, 2009, 47(19): 1441-1443.

[19] Davies AR, Morrison SS, Ridley EJ, et al. Nutritional therapy in patients with acute pancreatitis requiring critical care unit management: a prospective observational study in Australia and New Zealand[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(3): 462-468.

[20] Wu BU. Editorial; fluid resuscitation in acute pancreatitis: striking the right balance[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(10): 1851-1852.

[21] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治指南[J]. *中华外科杂志*, 2007, 45(11): 727-729.

[22] Mayerle J, Dummer A, Sendler M, et al. Differential roles of inflammatory cells in pancreatitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(Suppl 2): 47-51.

[23] 郑建臣,程斌,郑要初,等. 高容量血液滤过对重症急性胰腺炎的治疗作用[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(23): 2379-2384.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-04-22)