维普资讯 http://www.cqvip.com

(25) 71-74

R576.05
R657.5+10.5

急性坏死性胰腺炎治疗的进展

胰腺炎，药物疗法，外科手术，生长抑素，丙谷胺

第一医院普外外科 林琦远 综述 姚榛祥 审校

中图分类号 R576

急性坏死性胰腺炎(ANP)是以胰酶自身消化为基础，胰实质坏死进而感染的一种全身性疾病。近年来由于早期诊断水平的提高，抗休克措施的进一步完善，支持治疗的改进与加强监护，使其疗效尤其是非感染性坏死性胰腺炎的疗效有所改善。然而病死率仍较高，为此如何抑制胰酶活性，手术指征及手术方式的改进，是临床医师所关注和探索的问题。

一、抑酶药物的应用

抑制胰酶的活性不仅在非手术治疗ANP时具有重要作用，即使手术后残存胰腺的炎性组织仍不断有活化胰酶进入体液，使用抑酶药物能进一步提高疗效。

1. 生长抑素 choi前瞻性研究生长抑素(Somatostatin SMS)对ANP的治疗作用。35例病人，静脉首次注射250μg，以后100μg／h，48小时。结果恶化病人在治疗组明显少于对照组（5：13）。Davliakos[1]应用SMS类似物SMS_{201}(Octreotide)对脂肪酸诱发的犬急性胰腺炎进行实验研究，分别在实验前、后1小时静脉给SMS_{201} 100μg，结果表明SMS_{201}能降低血清淀粉酶水平，减轻胰腺的局部炎症，能预防实验性急性胰腺炎并降低其病死率。其治疗机理为：(1)通过抑制靶细胞的cAMP的生成、Ca^{++}的转运和K^{+}的外流等途径，直接抑制胰酶的合成与分泌。间接地抑制缩胆素和胃泌素的分泌[2]；(2)降低Oddi氏括约肌的基础张力，有利于胰管高压的解除[3]。SMS对ANP不仅有预防作用，也有治疗作用，并可改善ANP的预后。

2. 缩胆素受体拮抗剂 Murayama[4]证实小鼠血循环中缩胆素(CCK)浓度增高能诱发急性胰腺炎。Niederan报道CCK受体拮抗剂丙谷胺，对CCK类似物雨蛙素(caerulein)及缺乏胆碱的乙硫氨酸饮食诱发的小鼠ANP有保护和治疗作用。预防应用丙谷胺400mg／kg，动物血淀粉酶水平降低，胰组织炎症减轻，病死率下降。因丙谷胺有竞争胃泌素受体作用，原本用于治疗溃疡病，因CCK与胃泌素有相同的C端氨基酸序列。由于其拮抗CCK抑酶效力较低，且治疗剂量毒性较大，而逐渐被新合成的，作用更强的其它拮抗剂所替代。肽类CCK受体阻断剂CR1409（Lorglumide），CR1505（Loxiglumide），CR1392；非肽类CCK受体拮抗剂主要有L364，718。Tani在小鼠注射雨蛙素前30分钟注射CR1392 10mg／kg，诱发的小鼠ANP在血清淀粉酶和组织学都较未注射CR1392小鼠的胰腺炎组改变轻。若注射量为50mg／kg，胰腺炎症能完全被抑制。若在小鼠注射雨蛙素后30分钟，再次注射50mg／kg能阻止胰腺炎症的进一步发展，其作用是

维普资讯 http://www.cqvip.com

丙谷胺的数百倍。CCK 受体拮抗剂能抑制酶活性及胰腺炎症的发展，在 ANP 的手术前、后应用有一定意义。

3. 蛋白酶抑制因子 胍乙苯酯甲磺酸盐（Gahexate mesilate, FOY）和 Camostate（FOY 305）是新合成胍乙酸酯类的蛋白酶抑制因子，ε－胍乙酸芳香酯（ε－guanidinocapronic acid ester）成份无抗原性，分子量小，可自由进入血管及胰腺组织，能抑制胰蛋白酶、PLA_2、激肽酶、血纤溶蛋白溶酶、C_1 酯酶[5]。Lankisch 研究证实，在牛磺胆酸钠诱发的小鼠 ANP 前 30 分钟，胃内灌注 FOY305 100mg／kg，实验组动物的早期生存率及血清淀粉酶、脂肪酶水平比对照组明显增加以及降低。在诱发小鼠 ANP 后 5 分钟静脉注射 FOY305 2.5mg／kg·h. 12 小时，实验组的生存率明显高于对照组。但剂量为 5mg／kg·h 12 小时，有胃肠道出血发生，与凝血酶被大量抑制有关。Hirano[5]应用 FOY 50mg／kg·h，静脉给由雨蛙素诱发的 ANP 小鼠，能降低血淀粉酶和乳酸脱氢酶的活性，减轻胰腺的炎症。更为重要的是能够稳定溶酶体膜，防止蛋白酶 B 的释放，因而阻断蛋白酶 B 对胰蛋白酶、PLA_2 等胰酶的激活。

二、手术治疗

约 20～40%的 ANP 发生胰腺和腹膜后坏死组织的感染，加重局部炎症反应，并发全身性感染促进病情恶化[6,7]。感染率的上升与坏死的广度和时间直接相关。在胰腺坏死 30%、50%或更大范围时，感染的发生率分别是 30.6%、49.2%和 45.6%；在病程的第一、二、三周感染率分别为 25%、45%和 65%[8]。早期感染的细菌多来自肠道的阴性杆菌，以大肠杆菌最常见，2～3 周后常包含多种致病力强的菌种。胰腺坏死感染被认为是 ANP 最致命的并发症，因此这部分病人必需通过手术方式清除无生机的组织和引流积聚的脓性液，否则病死率几乎 100%[9]。

1. 手术指征的掌握 认识病变的病理生理，准确地鉴别诊断与估计预后是决定手术指征的关键。多数报道[6,10]手术指征为：①严格内科治疗，在监护室 3 天以上出现严重的局部或全身并发症；②出现重要脏器与系统功能障碍，如严重休克，肺衰，肾衰等；③胆源性急性胰腺炎；④疑为 ANP，但不经手术难以排除另一种严重危及生命的疾病存在；⑤无菌性胰腺坏死超过 50%，并有大范围的腹膜后侵犯。此外，有报道采用 CT 引导的经皮针吸胰腺病灶无血管区的细菌学检查，能有效地区分无菌性胰腺坏死和胰腺坏死感染，作为手术指征的有力佐证。

2. 手术方式的选择

（1）胰周引流：单纯引流术仅适合于浅表、斑点状的胰腺坏死。对大范围的胰腺坏死很少有益，一旦感染简单的引流更难保持通畅。胰周液体积聚和腹腔脓毒症，使得 30～60%的病人不得不再次手术与清创。为了增强引流效果，Etiennel[11]等设计了腹膜后引流术，认为在 ANP 时，活化的胰酶渗透积聚在胰床及腹膜后，并易在腹膜后间隙延展，导致更严重的出血和坏死。由前腹壁切口较难达到引流通畅，而后上腰部切口则有低位及捷径的优点，可明显改善引流效果，经 20 例治疗，治愈率达 80%。Pederzoli[12]报道 191 例 ANP 经腹膜后引流术，治愈率为 79%。

（2）坏死组织切除术（清创术）：是针对胰腺、胰周及腹膜后的坏死组织的治疗方法。术式远较胰腺规则性切除简单，不受炎症范围及病灶部位的影响，还尽可能多地保留了胰腺正常组织，减少术后病残率，且手术创伤小，是目前最常用的术式[8,9,13]。Ranson 推荐从右腋前线起，至左腋中线的肋缘下切口。经胃结肠间网膜显露胰腺，特别注意探查胰体、尾后方，升结肠和降结肠后方，小肠系膜根部彻底清除所有的坏死组织。多数学者认为对无菌性胰腺炎坏死组织施行清创术，究竟有

维普资讯 http://www.cqvip.com

多大益处目前尚无法估价，主张对单纯胰腺坏死允许一个"等待"和"观望"的原则[10]。

(3)小网膜囊持续性冲洗：无论是坏死组织清除或部分胰腺切除，加用小网膜囊持续冲洗可明显提高疗效。即使单纯胰周引流术，术后进行持续冲洗也能取得满意的效果[7,8,13,14]。小网膜囊持续冲洗的优点在于：①有利于小网膜囊内和腹膜后区域引流；②可无创并不断地去除坏死组织、活性胰酶、细菌及其产物；③低温冲洗液使胰腺及邻近组织降温、降低了酶的活性。在手术结束前应尽量作小网膜囊腔内冲洗，然后在胰头、尾至少各置一根双腔管。常用的冲洗液为生理盐水或林格氏液，每日冲洗量4～20L(平均8L)，冲洗持续时间5～90天(平均25天)。为防止冲洗液在腹腔内积留，应在腹膜后、双侧结肠旁沟置引流管，在连续冲洗数天后难免引流不畅，故引流管口径至少应大于1cm。除记录每日冲洗液量、颜色及混浊度外，还需检测液体中的胰酶含量与细菌种类。防止电解质失衡及外源性感染均十分重要。拔管指征是：①无胰腺炎症状、体征；②冲洗液清亮，不含胰酶及细菌；③冲洗液中坏死组织沉淀物每日少于7g。Beger一组病人，在坏死组织切除术后进行小网膜囊连续冲洗，无菌性胰腺坏死及感染性胰腺坏死病例的死亡率分别为7.9%和15.2%。

(4)、开放式引流并有计划地再清创：对于胰腺坏死组织以及腹膜后、双侧结肠旁沟大范围的坏死组织和积液，绝非一次手术能被清除和防止其继续发展；残存的和继续产生的坏死合并细菌感染促进病情再度恶化，病死率相应上升[10,15,16]。高达60%的病例因腹腔脓毒症而需进行再次手术，平均4～5次。Schein[17]报道1～4次手术的病死率为34～43%，多于5次手术者为67%。近年来对大范围的感染性胰腺坏死病人，许多学者除强调积极地坏死组织清创外，还主张术后敞开引流(Open drainge)；即开放填塞(Open packing)[9]或造袋术(Marsupialization)，然后有计划地再次清创。其方法是：在第一次手术完毕时敞开小网膜腔显露胰腺，用敷料填塞死腔，以后每隔2～3天在麻醉下再次手术清创并更换敷料，直至肉芽生长。若切口安置拉链将更有利于解剖和生理功能的恢复。据Bradley应用此术式治疗46例感染性胰腺坏死，仅发生2例(4%)腹腔脓毒症。

(5)冷冻外科治疗：冷冻外科治疗ANP，是应用超低温方法，通过冷探头－140°～－196℃接触胰腺以破坏ANP的炎性组织及胰酶，抑制其自身消化作用而达到治疗目的。Цицапивии[18]和АлЕпероич[19]的研究结果表明，冷冻治疗能明显减少胰酶产生，降低胰酶活性，尽早地去除胰酶和毒性物质对机体的影响，缩短胰酶毒血症的病程，能显著提高动物的生存率。冷冻治疗具有方法简单，不破坏胰周组织的正常解剖结构，最大限度地保留正常的胰腺组织，可成功地代替胰腺坏死组织清创术治疗急性坏死性胰腺炎，是很有发展前途的方法。

三、抗生素的应用

抗生素仍为预防和治疗ANP并发感染的重要措施之一，但胰内毛细血管与腺泡细胞间存在着一种类似血脑屏障的"血胰屏障"结构。细胞膜成份含较多脂类，极性小。脂溶性抗生素如氯霉素、SMZ等向胰组织内移行度高。水溶性抗生素如青霉素、头孢菌素及氨基糖甙类向胰组织移行度低。Büchler[20]测定经外科治疗的89例ANP病人的胰组织中10种抗生素浓度。氨基糖甙类有乙基西梭霉素和妥布霉素在胰组织中的浓度最低(EF0.21～0.22)，不能抑制感染组织中的大多数细菌生长；哌哌青霉素、硫苯咪唑青霉素、头孢唑肟和头孢噻肟的浓度较高(EF0.7～0.8)，能足够抑制胰组织中的细菌生长，但不能全部杀灭；环丙沙星、氧氟沙星、亚胺硫霉素和

维普资讯 http://www.cqvip.com

超声治疗学进展

第二医院妇产科 王智彪 综述 顾美礼 审校

20世纪初，由于真空管电子学（vacuum tube electronics）的建立和压电传感器（piezoelectric transducers）的发现，Wood and Loomis 首先制成了超声波发生器。既后随着超声波技术和设备的发展，开始了超声波所致的物理、化学及生物学变化的系统研究[1]。

Wood 和 Loomis[2]（1927）首先发现超声波能破坏水中单细胞生物和红细胞。Johnson（1929）[3]认为这种现象是由于溶于水中的可溶性气体受超声辐照后产生强烈的交变压强脉冲而引起的。Harvey, Loomis[4]（1928）通过高倍显微镜观察了频率 0. 4MHz 超声波对生物细胞的影响，发现超声作用下，细胞内产生冲流现象，细胞内的成分在运动。两年后，Harvey（1930）[5]综述了超声波的生物学效应，并认为这些效应是超声波导致液体媒介的物理和化学现象在细胞内的表现。

Minnaert（1933）发现在超声作用下水中气泡（spherical bubbles of gas）或汽泡随着作用时间和声压场的变化呈现在强烈的震荡（a mass—spring），称为空化效应。超声波的空化效应分为两类，即"稳定空化"和"瞬态空化"。稳定空化产生的声微流及相应的切向力会引起细胞表面振动及内部粒子的会聚、转动以至作圆周运动。瞬态空化气泡崩溃时会产生很大的流体力学向力，使周围的生物组织结构受破坏。据报导当辐照时间取 0. 1ms.

甲硝唑在胰组织中浓度最高（EF0. 86～0. 98）. 抗菌谱广，能杀灭对其敏感的 G^- 和 G^+ 杆菌、球菌及厌氧菌。从治疗效果讲，这组药物是治疗 ANP 感染的首选药。

参考文献

1. Davliakos GP. et al. Cur Surg 1990: 9: 343.
2. Ladas SD. et al. Hepato—Gastroenterology 1992; 5: 466
3. Ahrendt SA. et al. Gastroenterology 1990; 98A: 242
4. Murayana KM. et al. J Surg Res 1993: 54·126
5. Hirano T. et al. J Gastroenterol Hepatol 1991; 6: 260
6. Banks PA. Hepato—Gastroenterol 1991: 38: 116
7. Lumsdon A. Surg Gynecol Obstet 1990. 170: 459
8. Berger HG. Hepato—Gastroenterol 1991: 38: 92
9. Bradely EL. Hepate—Gastroenterol 1991: 38: 134
10. Bradley EL. et al. Am J Surg 1990; 161: 19
11. Etiennel VV. Surgery 1992: 114: 369
12. Pederzoli P. et al. Surg gynecol Obstet 1990. 170: 197
13. Beger HG. Hepato—Gastrenterol 1991: 38: 129
14. Beger HG. et al. World J Surg 1988: 12: 255
15. Sar MG. et al. Br J Surg 1991: 78: 576
16. Redmond HP. Surgery 1992: 111: 647
17. Schein M. World J Surg 1991: 15: 537
18. Цишиашвили идр. ВесhTH XNP 1988: 6: 46
19. Альдеровцч вн. идр. клин хир 1982: 11: 7
20. Buchler M. et al. Gastroenterology 1992: 103: 1902

（收稿日期 1994—02—28）