

used in cryotherapy[J]. Minn Med, 1974, 65(3): 3718-3722.

[2] Arnott J. Practical illustrations of the remedial efficacy of a very low or anaesthetic temperature in cancer[J]. Lancet, 1850, 56(1409): 257-259.

[3] Chang ZH, Finkelstein JJ, Ma HW, et al. Development of a high-performance multiple cryosurgical device[J]. Biomed Instrum Technol, 1994, 28(5): 383-390.

[4] 华泽钊. 低温生物医学技术[M]. 北京: 科学出版社, 1994: 1.

[5] Baust JG, Baust JM. Advances in Biopreservation[M]. New York: CRC Press-Taylor and Francis Publishing, 2006: 1.

[6] Gao DY, Critser JK. Mechanisms of cryoinjury in living cells[J]. ILAR J, 2000, 41(4): 187-196.

[7] Meryman HT. Mechanics of freezing in living cells and tissues[J]. Science, 1956, 124(3221): 515-521.

[8] Nei T. Mechanism of hemolysis of erythrocytes by freezing at near-zero temperatures. J. Microscopic observation of hemolyzing erythrocytes during the freezing and thawing process[J]. Cryobiology, 1967, 4(3): 153-156.

[9] Bronstein VL, Itkin YA, Ishkov GS. Rejection and capture of cells by ice crystals on freezing aqueous solutions[J]. J Cryst Growth, 1981, 52(2): 345-349.

[10] Brower WE, Freund MJ, Baudino MD, et al. An hypothesis for survival of spermatozoa via encapsulation during planar front freezing[J]. Cryobiology, 1981, 18(3): 277-291.

[11] Körber CH, Rau G, Cosman MD, et al. Interaction of particles and a moving ice-liquid interface[J]. J Cryst Growth, 1985, 72(3): 649-662.

[12] Ishiguro H, Rubinsky B. Mechanical interactions between ice crystals and red blood cells during directional solidification[J]. Cryobiology, 1994, 31(2): 483-500.

[13] Lovelock JE, Bishop MWH. Prevention of freezing damage to living cells by dimethyl sulphoxide[J]. Nature, 1959, 183(4672): 1394-1395.

[14] Baust JM, Vogel MJ, Baust JG. A molecular basis of cryopreservation failure and its modulation to improve cell survival[J]. Cell Transplant, 2001, 10(7): 561-571.

[15] Columbano A. Cell death: current difficulties in discriminating apoptosis from necrosis in the context of pathological processes in vivo[J]. J Cellular Biochem, 1995, 58(2): 181-190.

[16] Baust JM, Van Buskirk, Baust JG. Cell viability improves follow-

ing inhibition of cryopreservation-induced apoptosis[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2000, 36(4): 262-270.

[17] Gage AA, Baust JG. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery[J]. Cryobiology, 1998, 37(1): 171-186.

[18] Kerr JF, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis: its significance in cancer and cancer therapy[J]. Cancer, 1994, 73(8): 2013-2026.

[19] Hirsch T, Marchetti P, Susin SA, et al. The apoptosis-necrosis paradox: apoptogenic protease activated after mitochondrial permeability transition determine the mode of cell death[J]. Oncogene, 1997, 15(7): 1573-1581.

[20] Leist M, Single B, Castoldi AF, et al. Intracellular adenosine triphosphate(ATP) concentration: a switch in the decision between apoptosis and necrosis[J]. J Exp Med, 1997, 185(6): 1481-1486.

[21] Bischof JC, Smith D, Pazhayannur PV, et al. Cryosurgery of Dunning AT-1 rat prostate tumor: thermal biophysical, and viability response at the cellular and tissue level[J]. Cryobiology, 1997, 34(1): 42.

[22] Yang WI, Addona T, Nair DG, et al. Apoptosis induced by cryoinjury in human colorectal cancer cells is associated with mitochondrial dysfunction[J]. Int J Cancer, 2003, 103(2): 360-369.

[23] Steinbach JP, Weissenberger J, Aguzzi A. Distinct phase of cryogenic tissue damage in the cerebral of wild-type and c-fos deficient mice[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 1999, 25(3): 468-480.

[24] Baust JG, Gage AA, Clarke DM, et al. Cryosurgery-a putative approach to molecular-based optimization[J]. Cryobiology, 2004, 48(2): 190-204.

[25] Friel R, van der Sar S, Mee PJ. Embryonic stem cells: understanding their history, cell biology and signaling[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2005, 57(13): 1894-1903.

[26] 刘静. 低温生物医学工程学原理[J]. 北京: 科学出版社, 2007: 1.

[27] Yang PF, Hua TC, Wu J, et al. Cryopreservation of human embryonic stem cells: a protocol by programmed cooling[J]. Cryo Letters, 2006, 27(6): 361-368.

[28] Rubinsky B, Lee CY, Bastacky J, et al. The process of freezing and the mechanism of damage during hepatic cryosurgery[J]. Cryobiology, 1990, 27(1): 85-97.

(收稿日期: 2012-06-15)

• 综 述 •

内皮素在急性胆源性胰腺炎中发病机制的研究现状*

王丽兰¹综述, 赵永忠²审校

(桂林医学院附属医院: 1. 检验实验室; 2. 消化内科, 广西桂林 541001)

关键词: 急性胆源性胰腺炎; 发病机制; 微循环障碍

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 13. 036

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)13-1620-03

急性胆源性胰腺炎(ABP)占中国胰腺炎年发病率一半以上, 有 15%~30% 发展成急性重型胰腺炎(SAP)^[1-3]。其发病机制一般认为系胆总管内结石、蛔虫、肿瘤及憩室等造成十二指肠壶腹部 Oddi 括约肌炎性反应、水肿、梗阻及狭窄等, 使胆

汁反流入胰腺; 或由于胆道感染、炎性渗出液经胆胰间淋巴管交通支蔓延至胰腺所致^[4]。有研究证明, 胆汁反流和胰管内压力增高共同促进了 ABP 的发生^[5], 因而导致胰腺微循环障碍、白细胞过度激活、细胞凋亡、肠道细菌移位, 其中胆囊结石是

* 基金项目: 广西壮族自治区卫生厅计划课题项目(Z2010262)。

ABP 的主要病因之一^[6-7]。急性胰腺炎时,水肿性胰腺炎发展为坏死性胰腺炎,并发全身炎症反应综合征(SIRS),导致机体多脏器功能障碍综合征(MODS),在此过程中,微循环障碍起到了重要的作用^[8],胰腺血流量下降,胰腺血管收缩,血管内血栓形成,胰微血管灌注减少并伴有组织缺氧使胰腺缺血而导致组织坏死^[9-11]。内皮素(ET)是迄今为止发现的最强的血管收缩质之一,ET 主要作用于血管平滑肌,与 AP 微循环障碍的发生及恶化关系密切,测定 AP 患者 ET 水平并观察其变化,可作为判断 AP 轻重的指标^[12],而阻断 ET 作用也成为防止胰腺炎恶化及晚期并发症发生的一项有力措施。现将 ET 的生理学特性及其与 AP 微循环障碍的发生作一综述。

1 内皮素的生物学效应

ET 主要在血管内皮细胞内由内皮素前肽原水解而成,但体内其他细胞如平滑肌细胞、心肌细胞、肾小管上皮细胞、巨噬细胞及胶质细胞都能合成 ET。ET-1 是组织缺血、缺氧时释放出的一种内源性致病因子^[13]。

内皮素具有广泛的生物学效应:(1)内皮素血管收缩效应发生缓慢而作用持久。ET 是血管内皮细胞合成和释放的血管活性物质^[14],是一种极强的缩血管介质,低剂量 ET 使血管扩张,而高浓度的 ET 使血管收缩^[15]。高浓度的 ET 引起持续的血管收缩,外周阻力毛细血管静水压升高,血液流速下降;ET 低浓度时,在血管收缩反应前先出现短时间血管舒张,血流速度加快,而且血管收缩也是一过性的,这两种效应分别由 ETA 和 ETB 介导。(2)正性变时和正性变力作用。(3)促细胞有丝分裂效应,实验发现内皮素可以促进血管平滑肌细胞、纤维母细胞、肾小球系膜细胞和成骨细胞生长。(4)影响内分泌,实验证明,给清醒的狗注射低剂量内皮素能造成血浆去甲肾上腺素浓度降低而心房利尿肽浓度升高,高剂量内皮素可造成血浆加压素、肾素、醛固酮、去甲肾上腺素、肾上腺素及心房利尿肽浓度升高。

2 内皮素的致病机制

内皮素与受体结合,激活了多条信息传递通路:(1)ET 与 ET 受体(ETR)的结合物首先激活磷脂酶 C,水解磷脂酰肌醇,形成 1,4,5-三磷酸肌醇和二酰基甘油。三磷酸肌醇(IP3)引起肌质网储存的钙释放,通过二氢吡啶敏感的电压通道,促进钙离子从细胞外进入细胞内,使得细胞内总的游离钙浓度增加,收缩血管使胰腺缺血。(2)胰腺腺泡含丰富的 ET 受体,ET 通过与胰腺腺泡 ET 受体结合,钙内流导致炎性细胞的呼吸爆破,释放氧自由基等物质促进介质损伤细胞,氧自由基反应和“钙超载”致胰腺组织细胞损伤。(3)ET 致胰腺小动脉痉挛,胰腺供血减少而使胰腺组织缺血。(4)ET 致冠状动脉收缩、心肌缺血、心肌收缩减弱、心脏射血减少、致胰腺供血不足。

3 内皮素与急性胰腺炎微循环障碍的关系

正常情况下,内皮素基因仅低量表达,维持血管张力,调节局部血液循环,但在致病因素作用下,造成内皮素基因高表达,从而参与疾病过程。夏时海等^[16]发现急性出血坏死性胰腺炎(AHNP)大鼠 ET 明显升高,临床实验也证明了 AP 患者比健康人血浆内皮素明显增高,内皮细胞内的内皮素 mRNA 也相应升高^[17]。ET 引起 AP 发生的可能机制为:(1)导致胰腺的微血管痉挛,使胰腺缺血和局部微循环淤滞,持续微血管痉挛可加重病情。(2)通过胰腺沟内皮素受体,促进 Ca^{2+} 大量内流,损伤胰腺组织细胞。(3)收缩冠状动脉血管,引起心肌供血不足,从而减少心输出量,导致胰腺缺血;另外,AP 时,多种因

素可促进内皮素的释放,包括缺氧与缺血再灌注损伤,增多的炎性细胞因子、凝血酶、活性胰蛋白酶等可能通过旁分泌的形式,促进内皮素的表达和释放。早期胰腺微循环障碍,对胰腺组织具有内源性损伤作用,提示早期给予拮抗的药物,有利于减轻胰腺组织损害,改善胰腺微循环,防止胰腺出血坏死性改变^[18]。张莹等^[19]通过制备大鼠重症急性胰腺炎模型,探讨重症急性胰腺炎器官损害和 ET-1 mRNA 表达的关系,结果显示,模型组较正常组明显升高。胰腺模型组 ET-1 mRNA 于胞质中表达,对照组偶见表达,肺脏模型组支气管肺泡毛细血管均有 ET-1 mRNA 表达,肾脏模型组的肾皮质髓质均 ET-1 mRNA 表达,髓质明显高于皮质。王云帆等^[20]通过制备急性出血坏死性胰腺炎肾损害的大鼠模型,得出结论 ET 是急性出血性胰腺炎时产生的一种内源性损伤因子,在急性出血性胰腺炎肾脏损伤的发生发展中起到重要作用,有研究表明,使用内皮素受体拮抗剂对 ABP 时的心肌损伤有较好的治疗作用^[21]。

ET-1 是目前已知的缩血管因子中惟一强有力的缩微血管因子,对微循环的调节起到极其重要的作用。微动脉分枝部位的血管对 ET-1 反应最明显,ET-1 使其收缩并使血管腔完全堵塞,ET-1 的这种选择性作用于微血管分枝部位的功能,对调节微循环的血流分布更具意义^[22]。彭曦等^[23]也发现,内皮素与烧伤胃组织血液灌流减少有关。种种实验证据表明,血浆内皮素浓度的升高,可导致微循环障碍的发生。

此外,内皮素与 AP 微循环的进一步恶化亦有密切的关系。Foitzik 等^[24]研究发现,内皮素可使水肿性胰腺炎小鼠血液浓缩,胰腺毛细血管血流量降低,但对坏死性胰腺炎小鼠循环无明显影响,而将过度表达内皮素的转基因鼠和同窝普通鼠做成 AP 模型进行比较,前者的毛细血管血流量更低,腺泡细胞坏死更多。因此,提示内皮素是促进微循环衰竭,导致病情恶化的重要因子。

4 内皮素的阻断与受体拮抗剂可改善 AP 时微循环障碍

内皮素的作用是通过受体发挥的,因此,对内皮素受体的研究引起了广泛的重视,ET 致 AP 微循环衰竭主要是与 ETA 结合产生的。有实验证明,对 AP 动物模型运用不同的内皮素受体拮抗剂治疗后,观察微循环变化发现,特异性阻滞 ETA 后,微循环紊乱改善,白细胞聚集减少,组织损伤减轻,用 ETA 的特异性阻滞剂对 AP 动物模型进行预处理后,几乎无毛细血管收缩,且还对毛细血管密度降低,对全身性营养灌注有所改善,而使用非特异性的 ET 阻断剂却无此效果^[25]。Eibl 等^[26]也发现,ETA 拮抗剂可降低实验性重症胰腺炎的毛细血管通透性而 ETB 拮抗剂则无这种效果。ETA 的拮抗剂是通过竞争性地抑制 ET-1 而发挥作用的。

随着对 AP 微循环障碍认识的深入,在 AP 的治疗中,将治疗手段转移到改善微循环上,由于内皮素是介导 AP 微循环障碍的重要血管因子,对于内皮素受体拮抗剂(ET-RA)的研究成了 AP 治疗领域的热点。因此,ET-RA 治疗 AP 将具有广阔的临床应用前景。

5 小 结

内皮素是 AP 微循环障碍的一个重要介导因子,对急性胰腺炎的病程和并发症的发生起到非常重要的作用,内皮素受体拮抗剂的使用,能改善 AP 微循环障碍,防止其进一步恶化,保护胰腺组织,降低 AP 死亡率等。

参考文献

[1] 白春洋,赵玉峰,张茜.急性胰腺炎患者血清前清蛋白、葡萄糖、肌

酸肌酶水平变化的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(17): 2021-2022.

[2] 李增志, 刘长安. 急性胰腺炎危险程度相关评估指标的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(11): 207-209.

[3] 李锡敬, 陈艳芝, 许柳芹. 血清淀粉酶和脂肪酶联合检测在急性胰腺炎诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(21): 2503-2504.

[4] 孙昀, 耿小平. 急性胆源性胰腺炎诊断与治疗进展[J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(8): 707-710.

[5] 谢钧韬, 叶建宇. 急性胆源性胰腺炎的诊治进展[J]. 岭南现代临床外科, 2009, 9(5): 357-360.

[6] 李文龙, 苏纪荣. 急性胰腺炎发病机制研究进展[J]. 基础医学论坛, 2007, 11(8): 749-750.

[7] 贾高磊, 刘斌. 急性胆源性胰腺炎病因学研究进展[J]. 徐州医学院学报, 2007, 27(7): 488-490.

[8] 周钢, 赵晓晏. 内皮素在急性胰腺炎微循环障碍中的研究[J]. 重庆医学, 2005, 6(34): 942-944.

[9] Zhou ZG, Ghenyd. Infencing factors of panereatie micro circulatory impairmet in acute pancratitis [J]. World J Gastroenterol, 2008, 8(11): 406-412.

[10] Gibbs CR, Blaon AD, Watson RD, et al. Abmormalitie of hemorheological, endothelial and platelet duction in patients with acute and chronie heart function in sinusrhythm, effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor ang beta-blocker therapy[J]. Circulation, 2007, 9103(20): 1746-1751.

[11] Von DE, Pahernik S, Hoffmann T, et al. Dynamic intrarital fluorescence microscopy-a norel method for the assessmenl of microvascular permeability in acute pancreatitis [J]. Microvasc Res, 2004, 19(67): 55-63.

[12] 王爱华, 沈云志, 陈峰松. 内皮素、组织因子及 D-二聚体对急性胰腺炎严重程度的早期判断价值[J]. 中国医师进修杂志, 2009, 32(16): 48-50.

[13] 石承先, 张莹, 李玉祥. 急性胰腺炎内皮素 mRNA 表达与肠壁通透性的关系及丹参的影响[J]. 贵州医药, 2009, 1(33): 14-16.

[14] 王凤玲, 魏剑芬. 血清内皮素水平与 2 型糖尿病微血管病变关系

的探讨[J]. 中国综合临床, 2007, 23(3): 2342-2345.

[15] 金伟, 宋执华, 周洪美, 等. 联合检测血管内皮损伤标志物在急性胰腺炎诊治中的价值[J]. 中国综合临床, 2010, 26(6): 612-614.

[16] 夏时海, 赵晓晏, 郭萍. 急性出血坏死性胰腺炎血循环障碍的实验研究[J]. 重庆医学, 2001, 30(5): 415.

[17] Zeng XH, Zhu SQ, Zheng XM, et al. Plasma endothelin and nitric oxide levels in patients with acute pancreatitis [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2002, 1(1): 140.

[18] 张莹, 周力. 血浆 ET 与 ANF 在重症急性胰腺炎早期发病中的作用及意义[J]. 放射免疫学杂志, 2005, 18(5): 3324-3325.

[19] 张莹, 石承先, 任娟娟, 等. 重症急性胰腺炎器官损害和内皮素-1 mRNA 表达的关系及丹参的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 32(1): 363-368.

[20] 王云帆, 李海燕, 刘国贞, 等. 内皮素在急性出血坏死性胰腺炎肾损害中的作用[J]. 首都医科大学学报, 2008, 28(1): 56-60.

[21] 戎祯祥, 剧永乐, 陈小伍, 等. 内皮素受体拮抗剂在重症急性胰腺炎大鼠心肌损伤的保护作用[J]. 中华普通外科文献, 2009, 2(3): 184-185.

[22] 刘宝华. 内皮素的血管生物效应研究进展[J]. 国外医学创伤与外科基本问题分册, 1996, 17(2): 66-68.

[23] 彭曦, 冯晋斌, 颜洪, 等. 早期肠道营养改善烧伤大鼠胃组织血流灌注的实验研究[J]. 重庆医学, 2001, 30(6): 517.

[24] Foitzik T, Faulhaber J, Hotz HG, et al. Endothelin mediates local and systemic disease sequelae in severe experimental pancreatitis [J]. Pancreas, 2001, 22(3): 248.

[25] Plusczyk T, Witzel B, Menger MD, et al. ETA and ETB receptor function in Pancreatitis-associated microcirculatory failure, inflammation, and parenchymal injury [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2003, 285(1): G145.

[26] Eibl G, Forgacs B, Hotz HG, et al. Endothelin A but not endothelin B receptor blockade reduces capillary permeability in severe experimental pancreatitis[J]. Panereas, 2002, 25(2): e15.

(收稿日期: 2011-12-30)

• 综 述 •

动脉粥样硬化性疾病的实验室危险因素

张蕴秀 综述, 王培昌 审校

(首都医科大学宣武医院检验科, 北京 100053)

关键词: 动脉粥样硬化; 危险因素; 综述

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 13. 037

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)13-1622-04

动脉粥样硬化性疾病是指动脉粥样硬化病变引发的重要器官血液供应障碍, 导致器官功能紊乱的疾病, 主要包括冠状动脉粥样硬化性心脏病、动脉粥样硬化性脑血管病、肢体动脉粥样硬化、肾动脉粥样硬化、颈动脉粥样硬化和主动脉瘤等。动脉粥样硬化(As)的主要独立危险因素包括低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低、高血压、吸烟、糖尿病、肥胖及代谢综合征、脂蛋白(α)和三酰甘油、高同型半胱氨酸血症、凝血和纤溶功能异常、炎性反应及其标志物和氧化应激等^[1]。本文将主要介绍目前实验室中广泛应用的指标: 血脂、同型半胱氨酸、C-反应蛋白、胆红素、铁蛋白、γ-谷氨酰转移酶和尿酸。

1 血 脂

与 As 有关的血脂因素有胆固醇、HDL-C、LDL-C、氧化型低密度脂蛋白(Ox-LDL)、小而密低密度脂蛋白(sLDL)和小(α)脂蛋白[LP(α)]等。

2012 年, 美国心脏协会提出了 AHA2020 影响目标^[2], 即到 2020 年, 全美国人口心血管健康的比例提高 20%, 心血管疾病和中风的死亡率降低 20%。这个目标提出了一个新概念——心血管健康, 它包含了 7 个健康行为和因素, 并根据个人的状况划分为理想、中等和较差 3 个水平。理想的心血管健康水平是指没有冠心病的临床表现、BMI<25 kg/m²、不吸烟、中等强度的体育活动大于或等于 150 分钟/周、健康饮食、未接