

急性胰腺炎发病机制的进展研究

蒲朝勋¹ 侯运辉^{2*}

1 承德医学院 2 沧州市人民医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i4.15535

[摘要] 急性胰腺炎(AP)是临床上常见的可危及生命的急腹症,它是影响腹部的所有疾病中最复杂和最具临床挑战性的疾病之一。在过去的几十年里,急性胰腺炎的发病率每年按约3%的比例逐步增加。约有20%的患者可从无菌性局部炎症,发展成高住院率、高病死率的重症急性胰腺炎(SAP),SAP病情多变,多数合并多脏器功能衰竭,治疗难度大。AP以胰蛋白酶原激活异常为主要发病机制,导致胰腺细胞破坏、胰腺自身消化,引起局部及全身炎症反应为主要特征的疾病。尽管胰蛋白酶原理论已经提出了一百多年,但对于AP的发病机制尚未完全了解。为了解AP发展的发病机制,已经进行了许多其他研究。该综述将对相关部分研究机制进行总结及讨论。

[关键词] 急性胰腺炎; 流行病学; 诊断; 分类; 钙超载; 自噬; 损伤相关分子模式

中图分类号: R44 **文献标识码:** A

Progressive study on the pathogenesis of acute pancreatitis

Zhaoxun Pu¹ Yunhui Hou^{2*}

1 Chengde Medical College 2 Cangzhou People's Hospital

[Abstract] Acute pancreatitis (AP) is a clinically common life-threatening acute abdominal condition and one of the most complex and challenging diseases affecting the abdomen. Over the past few decades, the incidence of acute pancreatitis has been increasing at an annual rate of approximately 3%. Approximately 20% of patients may progress from aseptic local inflammation to severe acute pancreatitis (SAP), characterized by high hospitalization rates and mortality. SAP often presents with significant clinical variability, frequently accompanied by multiple organ dysfunction and poses substantial treatment challenges. The primary pathogenesis of AP involves abnormal activation of trypsinogen, leading to pancreatic cell destruction, autodigestion, and subsequent localized and systemic inflammatory responses. Although the theory of trypsinogen activation was proposed over a century ago, the exact mechanisms underlying AP remain incompletely understood. Numerous studies have been conducted to elucidate the pathogenesis of AP. This review summarizes and discusses relevant research findings regarding its pathogenic mechanisms.

[Key words] acute pancreatitis; epidemiology; diagnosis; classification; calcium overload; autophagy; damage-related molecular patterns

急性胰腺炎是全世界范围内常见的能影响全年龄段的消化系统疾病,在过去的十几年里发病率一直呈上升趋势,其已成为一个世界范围内的健康难题。AP是一种综合性的疾病,其发病机制尚未完全阐明,因此对于AP的早期治疗和并发症的诊断和治疗方式存在一些争议。本文综述关于急性胰腺炎发病机制的相关研究进展。

1 AP的流行病学特征及病因

1.1 全球范围内的胰腺炎发病率都呈增长趋势,每年的发病率为每10万人10-50例^[1]。在死亡率方面同样也呈上升趋势,但有研究分析发现中国的年龄标化死亡率(ASMR)相比国外更低,

且年龄标化伤残调整寿命年率(ASDR)增长幅度比国外低,表明中国对减少AP带来的生活质量问题的干预是有效果的,可能与中国特有的中西医结合治疗有关系,现有的大量研究证实,中医的治疗方法如中药汤剂、针灸等治疗重症AP具有良好功效^{[2][3]}。

1.2 胆道系统结石、高脂血症及酒精是AP最常见的病因,国外以高脂血症及酒精多见,中国以胆道系统结石多见。但是随着人们生活水平的提高,这种情况逐渐改变,一项招募5年共5146例成人AP患者的研究,分析其病因变化,发现酒精相关AP的诊断呈上升趋势,而急性胆道胰腺炎(ABP)的发病率下降。此

外, ABP和高甘油三酯血症急性胰腺炎的组成比受季节和节日的影响^[4]。

2 AP的临床表现及诊断分类

2.1 AP最常见的表现为持续且剧烈的腹痛, 常有背部放射痛, 多数人伴有恶心呕吐, 且呕吐后疼痛不缓解, 可伴有中低度的发热, 查体可见腹胀、腹部压痛及肠鸣音减弱等; 病情危重时有Grey-Turner征、Cullen征、呼吸困难、意识障碍等情况。

2.2 AP的诊断需要结合临床表现、影像学检查及实验室检查三方面的结果进行诊断, 满足上述三项中的两项即可诊断AP: (1)与AP符合的腹痛(急性、突发、持续、剧烈的上腹部疼痛, 常向背部放射); (2)血清淀粉酶和(或)脂肪酶活性至少高于正常上限值3倍; (3)增强CT/MRI或腹部超声呈AP影像学改变。AP的分类包括修订版的亚特兰大分类(RAC)和基于决定因素的分级(DBC), 国际上应用最广泛的是前者。RAC分类标准: 轻症急性胰腺炎(MAP): 无器官功能衰竭, 无局部或全身并发症; 中重症急性胰腺炎(MSAP): 存在一过性(<48小时)器官功能衰竭, 和/或局部并发症(如急性胰周液体积聚、胰腺假性囊肿、急性坏死物积聚、包裹性坏死), 和/或全身并发症; 重症急性胰腺炎(SAP): 存在持续性(≥48小时)的器官功能衰竭, 其中器官功能衰竭采用改良的Marshall评分动态评估病情。修订的亚特兰大分类标准与原标准的最大不同是将病情严重程度分为MAP、MSAP和SAP三个等级, 将患者进行细分, 能够加强对部分重症患者的诊治^{[5][6]}。

3 AP发病机制的进展研究

胰腺腺泡细胞(PAC)的细胞器出现功能紊乱、细胞死亡, 是导致AP的病情进展加重的重要因素。

3.1非生理性的钙信号。钙离子在胰腺腺泡细胞的正常功能中发挥重要的作用, 它主要分布在细胞内质网, 与胞外形成巨大的浓度差, 这是细胞功能正常运转的重要因素。这种非生理性, 促进疾病进展的信号称为钙超载, 主要与蛙皮素、乙醇代谢产物和缩胆囊素诱导疾病初期钙离子在细胞顶端膜处的缓存作用失衡, 致使钙离子浓度持续升高^[7]。一些外部因素也会加重钙超载, 如胆道结石、内镜逆行胰胆管造影术等激活非选择性机械敏感阳离子通道引起钙离子内流^[8]。钙超载会导致ATP合成减少, 损害内质网和细胞膜上的钙通道, 加重钙超载, 形成恶性循环。钙超载还可以介导胰蛋白酶原异常激活和活性氧产生而损害细胞。但是目前钙信号在AP的机制尚未完全弄清。

3.2胰蛋白酶原异常激活。正常情况下, 胰蛋白酶原储存在酶原颗粒中, 在酒精、外伤、高脂血症、胆石症等刺激下, 导致钙超载、ATP合成障碍, 使酶原颗粒出胞进而损伤周围软组织, 同时在酸性环境中, 溶酶体内组织蛋白酶B会异常激活胰蛋白酶。有分析表明, 导致PAC死亡的是进入细胞质溶酶体的组织蛋白酶B, 主要是可增加酶原颗粒和溶酶体融合体的脆性, 其破裂会使胰消化酶消耗本体。溶酶体内组织蛋白酶B还可以通过推进受体相互作用蛋白激酶复合物的形成, 来使混合谱系激酶样结构域发生寡聚而导致细胞死亡^[9]。

3.3自噬损害。自噬是一种正常的生理分解代谢过程, 它可以消除受损、有缺陷的细胞、变形蛋白质和脂肪等物质, 并且回收其有用成分以满足生物发展。自噬有微自噬、大自噬和伴侣介导的自噬(CMA)三种类型, 其中大自噬是研究最深的。大自噬以低水平发生, 在应激条件下进一步诱导, 将细胞质物质降解为可用于生物合成过程或能量生产的代谢物, 从而促进细胞存活。在正常生长条件下, 巨自噬通过特异性降解受损或多余的细胞器来帮助细胞维持。因此, 巨自噬主要是一种细胞保护机制, 然而, 过度的自我降解可能是有害的。其主要是在细胞受到信号时通过级联反应识别并包裹废物形成双层膜结构的自噬体, 再与溶酶体形成复合物, 进行降解。最近的研究表明, 专门针对自噬或溶酶体途径的基因改变会导致胰腺损伤。编码介导自噬体形成(ATG5或ATG7)或溶酶体功能(LAMP2)的蛋白质的基因破坏会导致胰腺自噬阻断或损伤, 导致严重的腺泡细胞变性、胰腺外分泌萎缩、纤维化和炎症^[10]。有研究表明腺泡细胞空泡化与长寿蛋白降解率降低和p62的积累有关, 表明自噬通量受损, 这可能与溶酶体膜蛋白内部分变得容易被组织蛋白酶B分割有关^[11]。

3.4损伤相关分子模式。1994年, Polly Matzinger提出了“危险理论”, 声称受损或受损的细胞可以释放内源性危险信号。后来, 这些危险信号物质在2003年被Land命名为“损伤相关分子模式”(DAMPs)。随着研究进展, 发现DAMP在AP的发病机制中重要性, 它将局部和全身炎症联合起来, 分析其介导的无菌性炎症是导致胰腺进一步损伤的重要事件^[12]。DAMPs是内源性物质, 主要分布细胞核和细胞质(HMGB1)、单独细胞质(S100蛋白)、外泌体(exRNA)、癌体(HSP)、分泌溶酶体(ATP)和血浆成分中, 例如补体级联元件C3a、C4a和C5a中。当细胞死亡这些物质即可作为内源性危险信号, 刺激免疫系统, 增强防御, 过度的处于DAMP中可能会导致各种并发症及难以控制的炎症。DAMPs在急性胰腺炎的发病机制中主要是以下几个方面: (1)诱导炎症细胞因子、INF、趋化因子的产生及释放; (2)介导NLR家族含有3的吡喃结构域(NLRP3)炎性小体的形成; (3)先天免疫细胞的激活; (4)参与中性粒细胞外陷阱(NET)的形成; (5)参与自噬、细胞死亡而影响炎症过程。其中高迁移率基因盒-1(HMGB1)是最典型的DAMP之一, 有研究表明HMGB1是衡量胰腺炎症轻重程度的有用指标, 通过抑制HMGB1的水平, 可抑制随后的炎症和细胞凋亡^[13]。但它在不同的位置有着不同的作用, 细胞外的胰腺HMGB1可通过影响蛋白磷酸化和磷代谢过程, 增强炎症细胞的释放。有研究发现HMGB1可能通过激活NET和产生IL-1 β 来增加AP发生机率。与之不同的是, 内源性胰腺HMGB1的作用相反, 它能够抑制炎症, 起到抗炎作用, 发现其可增加细胞的抗侵袭能力, 使细胞存活率升高, 这可能与它能够增加细胞自噬有关系。有研究发现通过敲除内源性HMGB1基因的小鼠与未敲除的小鼠进行比较, 前者导致的急性胰腺炎的死亡率更高、损伤速度更快。这一猜想希望能得到更多数据的支持, 可能成为AP治疗或是研究药物的重要靶点^[14]。

4 总结与展望

急性胰腺炎(AP)作为一种常见急腹症,其发病机制复杂,涉及多因素、多环节的病理生理过程。本文综述了AP的流行病学特征、临床表现、诊断分类及其核心病理机制,尤其是钙信号异常、胰蛋白酶原异常激活、自噬功能障碍以及损伤相关分子模式在疾病发生发展中的关键作用。全球范围内AP发病率持续上升,中国在年龄标化死亡率和伤残调整寿命年率方面表现优于国外,提示中西医结合治疗可能具有独特优势,可进一步开发中医对AP的诊疗以减少病情的进展。胆道结石、高脂血症和酒精仍是主要诱因,但其构成比随生活方式和季节变化而动态演变。诊断上依赖临床表现、影像学与实验室检查相结合,修订版亚特兰大分类(RAC)为病情分级提供了更精细的标准,有助于指导临床治疗。

AP的机制包括钙超载通过破坏细胞钙稳态、诱导胰蛋白酶原异常激活,推动AP进展;胰蛋白酶原的异常激活则直接导致胰腺自身消化和炎症级联反应;自噬功能障碍进一步加剧细胞损伤和炎症反应,HMGB1不同定位的不同作用等,但是对于AP发生发展的机制的理解仍不全面,需要更多的研究来进行挖掘。

展望未来,AP的研究需进一步聚焦于分子机制和信号通道的深入研究,希望揭示新的调控节点和靶点,充分掌握与AP发病相关的信号通路。同时,应加强临床与基础研究的转化衔接,推动针对钙信号、自噬通路等关键环节的靶向药物研发,从而更加精准地对AP进行治疗;此外,中西医结合治疗AP的机制有待系统研究,以合理验证其有效性并推广规范化应用。希望最终实现AP的早期精准干预、降低重症转化率和多器官衰竭风险,改善患者预后。

[参考文献]

[1] Sureka B, Binit et al. "Imaging lexicon for acute pancreatitis: 2012 Atlanta Classification revisited." *Gastroenterology report* vol.4,1(2016):16-23.

[2] 王兴鹏,李兆申,袁耀宗,等.中国急性胰腺炎诊治指南(2013年,上海)[J].*临床肝胆病杂志*,2013,29(09):656-660.

[3] 曹英恩,李F,孙ZX等.调控重症急性胰腺炎大鼠肺微血管内皮细胞微管稳定性:青衣汤是一种潜在的CDK5抑制剂[J].*炎症研究杂志*,2024,(17):2513-2530.

[4] Hong W, Pan J, Goyal H, Zippi M. Editorial: Acute pancreatitis infection: Epidemiology, prevention, clinical characteristics, treatment, and prediction. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1175195. Published 2023 Mar 21.

[5] 曹锋,李非,赵玉沛.《中国急性胰腺炎诊治指南(2021)》

解读[J].*中国实用外科杂志*,2021,41(07):758-761.

[6] Sureka B, Bansal K, Patidar Y, Arora A. Imaging lexicon for acute pancreatitis: 2012 Atlanta Classification revisited. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016;4(1):16-23. doi:10.1093/gastro/gov036

[7] Diszházi G, Magyar Z, Lisztes E, et al. TRPM4 links calcium signaling to membrane potential in pancreatic acinar cells [J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(3):101015.

[8] Romac JM, Shahid RA, Swain SM, et al. Piezo1 is a mechanically activated ion channel and mediates pressure induced pancreatitis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):1715.

[9] 侯文杰,王美堂.急性胰腺炎的细胞发病机制研究进展[J].*临床急诊杂志*,2023,24(5):266-271,276.

[10] Gukovskaya AS, Gukovsky I, Algül H, Habtezion A. Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1212-1226. doi:10.1053/j.gastro.2017.08.071.

[11] Mareninova OA, Sendler M, Malla SR, et al. Lysosome associated membrane proteins maintain pancreatic acinar cell homeostasis: LAMP-2 deficient mice develop pancreatitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015;1(6):678-694.

[12] Kang R, Zhang Q, Hou W, Yan Z, Chen R, Bonaroti J, et al. (2014b). Intracellular Hmgb1 inhibits inflammatory nucleosome release and limits acute pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 146,1097-1107. doi:10.1053/j.gastro.2013.12.015.

[13] Yasuda T, Ueda T, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Takayama Y, et al. (2007). Increase of high-mobility group box chromosomal protein 1 in blood and injured organs in experimental severe acute pancreatitis. *Pancreas* 34,487-488.

[14] Zhou X, Jin S, Pan J, Lin Q, Yang S, Ambe PC, Basharat Z, Zimmer V, Wang W and Hong W (2022) Damage associated molecular patterns and neutrophil extracellular traps in acute pancreatitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 12:927193.

作者简介:

蒲朝勋(1998--),男,汉族,中国贵州省遵义市人,硕士在读,承德医学院,全科医学。

*通讯作者:

侯运辉(1979--),女,汉族,中国河北省唐山市人,硕士,沧州市人民医院,急危重症。