



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.013
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.013
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(9):1102-1107.

· 文献综述 ·

急性胰腺炎诱发心血管系统损伤的研究进展

漆雨晨^{1,2}, 李建文¹, 刘苏来², 宋颖辉²

(1. 湖南师范大学附属湘东医院 心血管内科, 湖南 醴陵 412200; 2. 湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院 肝胆外科/湖南省胆道疾病研究中心, 湖南 长沙 410005)

摘要

急性胰腺炎 (AP) 是胰腺组织的急性化学性炎症, 以自身消化所致的胰腺水肿、出血及坏死等损伤为特点, 是临床上较常见的消化系统疾病。研究发现 AP 均伴有心血管系统损伤, 损伤程度与 AP 的严重程度呈正相关。AP 诱发心血管系统损伤目前以对症支持治疗为主, 控制 AP 本身是疾病治疗的重点。笔者就 AP 诱发心血管损伤的临床表现及相关机制的研究进展进行阐述, 以期能及时预防 AP 诱发心血管系统损伤以及降低 AP 病死率提供新的思路。

关键词

胰腺炎; 心血管系统; 损伤; 综述

中图分类号: R657.5

Research progress of cardiovascular system injury induced by acute pancreatitis

QI Yuchen^{1,2}, LI Jianwen¹, LIU Sulai², SONG Yinghui²

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Xiangdong Hospital, Hunan Normal University, Liling, Hunan 412200, China;
2. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University/Hunan Provincial People's Hospital/Hunan Research Center for Biliary Disease, Changsha 410005, China)

Abstract

Acute pancreatitis (AP) is an acute chemical inflammation of the pancreas, characterized by pancreatic edema, bleeding and necrosis caused by internal digestion, and it is a relatively common digestive system disease in clinical practice. Studies have found that AP is associated with cardiovascular system injury, and the degree of injury is positively correlated with the severity of AP. At present, the symptomatic supportive treatment is the main therapeutic approach for AP, and the control of pancreatitis itself is the focus of treatment. Here, the authors address the clinical manifestations of AP-induced cardiovascular injury and the research progress of relevant mechanisms, so as to provide new ideas for timely preventing AP-induced cardiovascular injury as well as reducing the mortality rate of AP.

Key words

Pancreatitis; Cardiovascular System; Injuries; Review

CLC number: R657.5

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81902017); 湖南省科技厅湖湘青年英才基金资助项目 (2020RC3066); 湖南省优秀博士后创新人才支基金资助项目 (2020RC2064); 湖南省肝胆胰肠诊疗能力提升基金资助项目 (湘卫 [2019] 118号)。

收稿日期: 2021-04-09; **修订日期:** 2021-08-20。

作者简介: 漆雨晨, 湖南师范大学附属湘东医院硕士研究生, 主要从事心血管内科方面的研究。

通信作者: 刘苏来, Email: liusulai@hunnu.edu.cn

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 的发生有多种病因, 如胆道疾病、酒精、手术创伤、药物等, 其中胆石症和胆道感染是我国 AP 的主要病因^[1]。AP 是各种致病因素导致胰管内压力升高, 腺泡细胞内 Ca^{2+} 水平显著升高^[2], 在腺泡细胞的溶酶体中提前激活酶原, 大量活化的胰酶消化胰腺自身, 损伤腺泡细胞, 激活炎症反应的枢纽分子核因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB)^[3], 使得下游的炎症介质如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白介素 1 (interleukin, IL-1)、花生四烯酸代谢产物 (前列腺素、血小板活化因子)、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 等共同发挥作用, 增加血管通透性并导致大量炎症因子渗出。大量的炎性渗出也会通过炎症因子的放大效应, 使得炎症加剧, 当炎症超过机体抗炎能力时, 就容易出现多器官的炎症反应, 引起多器官的功能异常。因此, AP 病情严重时, 可以发生全身炎症反应综合征同时伴有其他系统功能改变, 其中心血管、呼吸、泌尿是最常见的受累 3 个系统^[4]。重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是 AP 的一种重度分型, 指发生持续器官衰竭, 即器官衰竭持续时间大于 48 h^[4], 病死率高达 40%~50%, 出现严重心血管系统损伤时, 病死率更高^[5]。AP 引起的心血管系统功能异常通常表现为心律失常、心源性休克、心肌炎、心力衰竭等, 其中心力衰竭是 SAP 中病死率最高的并发症^[5]。目前研究认为心血管系统功能异常是由电解质紊乱 (例如高钾血症、低镁血症、低磷血症以及低钙血症等)、神经反射、全身炎症反应、冠状动脉痉挛和 (或) 胰腺蛋白水解酶释放导致的细胞坏死等引起^[6]。AP 对心血管影响的病理生理虽然不是完全明确, 但也已经提出了几种机制, 例如胰蛋白水解酶的释放、血容量不足、炎症细胞因子介导心肌细胞损伤、电解质紊乱以及血液动力学改变等。AP 时胰腺细胞释放大量炎症相关因子, 这些因子除了通过 NADPH 氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX) 等损伤心肌细胞以外, 也能进一步激活凝血系统, 从而让凝血及纤溶系统亢进, 导致血液呈高凝状态, 容易并发心肌梗死。心肌细胞损伤、细胞因子及电解质紊乱等因素导致心肌收缩力降低, 进一步影响心脏功能。AP 对心血管系统的影响, 都可以通过心电图、超声心动图等得到客观的临床数据。AP 并

发心血管损伤的各种表现都有相关性, 例如细胞因子可以直接影响心肌细胞, 也可以通过影响心肌收缩力、凝血功能等方式起作用。

1 AP 对心肌细胞的影响

已有研究^[7]表明, AP 均伴有不同程度的心脏损伤。通过大鼠的 AP 模型观察到心脏有明显的病理损伤, 如心肌细胞的缺氧、水肿、肥大、间质胶原纤维沉积等^[8-10]。在生理情况下, 心肌细胞和血管内皮细胞中 ROS 的主要来源是 NOX, ROS 的氧化应激在心室重塑、心力衰竭等各种心血管系统损伤的病理生理中发挥着重要的作用, Wen 等^[11]通过大鼠 SAP 模型发现 NOX 在大鼠 SAP 模型的心脏中会被过度激活, 首次明确了 NOX 介导的 ROS 对大鼠 SAP 相关性心肌损伤的作用途径。他们明确了 Nox 的过度激活与氧化应激、心肌细胞凋亡有着密切的关联。各类 AP 相关的炎症因子 (如 TNF- α 、内皮素和内毒素等) 激活 Nox 表达, 从而介导细胞产生 ROS, ROS 再通过 MAPK 途径增加氧化应激和心肌细胞凋亡, 最终导致心功能障碍, 此外 ROS 还能通过调节 NF- κB 信号通路多种炎症因子的转录, 从而引起心肌的局部炎症反应。TNF- α 、内皮素、内毒素等除了通过产生大量细胞毒性 ROS 诱导心肌细胞凋亡外, 也可以通过其他方式来作用于心肌细胞。TNF- α 可通过改变细胞内 Ca^{2+} 的浓度, 抑制心脏收缩功能^[12]并诱导 NO 损害心肌细胞^[13], 从而降低心功能。内皮素可通过收缩血管及直接损伤心脏结构和功能^[14-15]导致心肌缺血坏死^[16], 甚至血栓形成^[17]。内毒素可以破坏心血管系统的内皮细胞, 促进内皮细胞分泌大量细胞因子, 导致心肌细胞代谢紊乱^[18]。高迁移率基团 box-1 (high mobility group box-1, HMGB1) 是一种核蛋白, 来源于活化的巨噬细胞和坏死凋亡的细胞, 可以触发炎症反应并参与 SAP 的多器官损伤^[19-20]。HMGB1 可诱导树突状细胞活化和成熟, 调节树突状细胞向心肌的迁移、黏附和聚集, 从而参与心肌缺血的作用^[21], 此外, 也有研究^[22]表明 HMGB1 可抑制 I 型钙离子通道, 从而产生负性肌力作用。胰酶是 AP 诱发全身炎症反应的重要介质, 而胰酶可沿着组织移动, 有研究^[23]表明胰酶也可引起心肌细胞的损伤, 使心肌细胞的通透性增加, 继而发展成心肌细胞的凋亡坏死, 破坏正常的心肌结

构和功能。胰腺炎相关蛋白(PAP)是一种新型的抗炎因子,与AP的发生发展密切相关^[24],在心力衰竭、心肌损伤时PAP也会明显升高,目前针对PAP的研究都是正面的,PAP参与细胞免疫、细胞增殖分化、抗细胞凋亡、炎症、组织修复等多种心血管疾病的生理或病理生理过程,可以作为评估心力衰竭、心肌受损、早期心脏毒性反应的指标,但目前PAP的作用机制还不明确。综上,各种炎症因子通过复杂的信号通路网络损伤心肌,导致心肌细胞代谢紊乱、通透性增加、缺血坏死、凋亡、肥厚等。AP对心肌细胞产生影响必然会导致心肌收缩力发生改变。

2 AP诱发心肌收缩力改变

AP患者的胰腺会产生大量蛋白水解酶,从而产生大量的心肌抑制因子(myocardial inhibitory factor, MDF)。MDF常见于败血症、出血、急性休克、重度烧伤及AP患者的血清中,其主要作用是降低心肌收缩力,此外也可以收缩内脏血管并损害网状内皮细胞。目前MDF的作用机制还是不很明确,Lefer等^[25]认为,MDF主要来源于缺血的胰腺细胞,上述疾病可以导致胰腺缺血,从而间接产生大量MDF,降低心肌收缩力。AP患者通常会伴随着内环境电解质的紊乱,包括高钾血症、低镁血症、低磷血症以及低钙血症,其中钙离子浓度降低可直接导致心肌收缩力减弱^[26],低磷血症会引起横纹肌溶解和高钾血症^[27],同时使血清三磷酸腺苷减少,氧解离曲线左移^[28],导致心肌功能障碍,心肌收缩力降低、收缩期峰值血流速度降低。AP时,腺泡细胞受到损伤后会向细胞间质释放脂肪酶^[29],并刺激巨噬细胞产生细胞因子,例如IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 等。IL-1 β 在AP中随着病情的加重显著升高^[30],IL-1 β 可以通过上调IL-18的水平间接影响心肌收缩力^[31],也可以通过调节心肌细胞膜上的L型钙通道来直接影响心肌收缩力^[32]。Jambrik等^[33]建立兔子AP模型,探讨血浆中细胞因子水平与心脏功能之间的关系。他们使用超声心动图测量心脏收缩功能(左心室尺寸,心率和心输出量)和舒张功能(早期和晚期传输峰值流速:E和A及其比值),结合左心室的细胞因子水平分析,最后得出结论:血浆IL-6的水平与患有AP时的心输出量、左心室充盈度息息相

关。TNF- α 在分别在轻症AP的第1天和SAP的第4天达到峰值^[34],TNF- α 可通过抑制心肌细胞线粒体内膜中的复合物活性导致线粒体功能障碍影响心肌能量代谢^[35],也可抑制心肌细胞化学能与机械能之间的转换^[36-37],直接抑制心肌收缩力。更有研究指出,TNF- α 可诱导蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)活化导致心肌收缩力降低、通过NO依赖性途径导致心肌细胞凋亡^[34]通过抑制心脏收缩和舒张来降低心肌的射血功能^[12]。

3 AP诱发心肌梗死

炎症因子可以激活凝血系统,因此AP患者凝血功能通常会发生明显变化,导致内脏血栓形成,合并心肌梗死、肺栓塞等^[38]。胰蛋白水解酶可以直接破坏肌细胞的细胞膜,导致细胞膜通透性改变甚至细胞坏死,也可以改变血小板的黏附性来导致凝血功能亢进,从而导致冠脉血栓形成^[23]。Okamura等^[39]通过诱导小鼠AP模型后,检测小鼠体内纤溶酶原激活物抑制剂1(PAI-1)的血浆浓度,PAI-1是主要的促凝血因子,可抑制纤维蛋白溶解。发现小鼠体内的PAI-1浓度均显著增加,这表明AP小鼠凝血功能亢进,纤溶系统激活。AP容易并发血栓形成,有以下几个原因^[40]:(1)胰腺细胞水肿、炎症细胞浸润等直接导致血管内膜损伤;(2)假性囊肿或胰腺实质肿大可能压迫静脉,导致血流减慢;(3)炎症介质如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6可能引起凝血系统激活,导致血小板和富含纤维蛋白的凝血酶沉积;(4)破坏的胰腺组织因子直接暴露于血液中引发凝血级联反应;(5)由于各种原因引起的AP病程中凝血功能亢进或血栓形成状态。D-二聚体是一种可溶的纤维蛋白降解产物,它是由纤维蛋白溶解系统对血栓的有序分解而产生的。D-二聚体水平升高是凝血功能亢进和纤维蛋白溶解激活的标志,可快速评估血栓形成的风险^[41]。在多种情况下,如房颤,冠状动脉疾病,急性主动脉夹层等,D-二聚体水平均会升高。Salomone等^[42]通过分析30例不同程度AP患者的D-二聚体水平、凝血酶原时间、部分凝血活酶时间以及C反应蛋白等指标之间的关系,发现没有并发症的AP患者中,D-二聚体水平比正常水平高出1.5倍,有并发症的AP患者或SAP患者中,D-二聚体水平比正常水平高出7倍。并且,D-二聚体的水平与凝血

酶原时间、部分凝血活酶时间、C反应蛋白的水平都相关。最后他们得出结论, D-二聚体是AP病情发展和累及其他系统的关键因子, 是导致AP病情严重的重要因素。由此可以得出D-二聚体可以作为评估AP并发凝血功能异常及心肌梗死风险的有效指标^[43]。

4 AP诱发心血管系统损伤的心电图改变

心电图的波形是分析心脏电生理活动最常用的依据。对于胸痛患者, 心电图的波形是排除急性冠脉综合征尤其是心肌梗死最重要的依据之一。目前针对AP导致的心血管损伤, 通常都是结合心电图和超声心动图的变化来评估。据统计, 有55%的AP确诊患者合并有心电图的改变^[40]。AP引起的心电图改变多种多样, 最常见的是T波低平或ST段压低的心肌缺血甚至心肌梗死改变^[44], 心肌缺血的变化又以下壁导联(II、III、aVF)较为常见, 除此以外也会有心律失常, 表现为房扑、房颤、室上性期前收缩、短PR间隔、QRS延长以及各种束支传导阻滞等。通常AP患者的心电图心肌梗死改变时心肌酶谱并没发生特异性的升高, 且在AP得以控制后, 心电图可恢复正常^[45], 这表明心电图的变化并不一定是因为心肌梗死引起的^[46]。目前对于AP患者伴心电图改变的原因有以下几种可能的解释。AP可导致组织器官血液灌注不足。Rämä等^[47]通过诱导狗AP模型, 监测其动物模型的血流动力学指标, 包括心率、血压、心输出量及全身血管阻力等, 发现AP初期(1h内)循环系统障碍主要是由血液灌注不足引起。血液灌注不足一方面使心脏活动直接受到抑制, 另一方面刺激交感神经引起儿茶酚胺的释放, 诱发Takotsubo应激性心肌病^[48]。此外由于AP释放大量蛋白水解酶, 蛋白水解酶可以引起心肌细胞局灶性坏死, 进而导致心肌结构和功能发生改变并通过心电图表现出来。据Pezzilli等^[44]研究统计, AP出现心电图改变的一半患者都合并电解质紊乱。电解质紊乱也可以导致心电图发生改变, 如低磷血症表现为窦性心动过速、低钙血症表现为QT延长、低钾血症表现为T波变平以及室性心动过速、高钾血症表现为高尖T波和QRS延长、低镁血症表现为ST段改变及T波异常^[49]。研究发现, AP患者的心电图正常与否与患者的淀粉酶、脂肪酶水平无明显相关

性^[49], 这一发现在一定程度上肯定了电解质异常可能是导致心电图改变的主要因素之一。

5 总结

AP常并发多系统多器官的损伤, 心血管损伤是AP最危险的并发症之一, 目前AP导致的心血管损伤机制并不完全明确, 现阶段的研究多局限于临床研究及动物研究, 其中的病理生理以及机制都有待进一步的探讨。AP并发心血管损伤是研究热点之一, 研究成果有助于帮助及时诊断和处理AP并发心脏损伤, 降低AP并发心血管损伤的病死率。

参考文献

- [1] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(7): 730-739. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20210622-00297. Study Group of Pancreatic Surgery in Chinese Society. Guidelines for diagnosis and treatment of acute pancreatitis in China (2021)[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2021, 20(7): 730-739. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20210622-00297.
- [2] Gukovskaya AS, Pandol SJ, Gukovsky I. New insights into the pathways initiating and driving pancreatitis[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2016, 32(5): 429-435. doi: 10.1097/MOG.0000000000000301.
- [3] Jakkampudi A, Jangala R, Reddy BR, et al. NF- κ B in acute pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential[J]. Pancreatol, 2016, 16(4): 477-488. doi: 10.1016/j.pan.2016.05.001.
- [4] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. Gut, 2013, 62(1): 102-111. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
- [5] Boopathy AV, Martinez MD, Smith AW, et al. Intramyocardial Delivery of Notch Ligand-Containing Hydrogels Improves Cardiac Function and Angiogenesis Following Infarction[J]. Tissue Eng Part A, 2015, 21(17/18): 2315-2322. doi: 10.1089/ten.TEA.2014.0622.
- [6] Albrecht CA, Laws FA. ST segment elevation pattern of acute myocardial infarction induced by acute pancreatitis[J]. Cardiol Rev, 2003, 11(3):147-151. doi: 10.1097/01.crd.0000051401.00517.20.
- [7] Yegneswaran B, Kostis JB, Pitchumoni CS. Cardiovascular manifestations of acute pancreatitis[J]. J Crit Care, 2011, 26(2):225.

- doi: [10.1016/j.jerc.2010.10.013](https://doi.org/10.1016/j.jerc.2010.10.013).
- [8] Nežić L, Škrbić R, Amidžić L, et al. Simvastatin protects cardiomyocytes against endotoxin-induced apoptosis and up-regulates survivin/NF- κ B/p65 expression[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14652. doi: [10.1038/s41598-018-32376-4](https://doi.org/10.1038/s41598-018-32376-4).
- [9] Wang JH, Zhao L, Pan X, et al. Hypoxia-stimulated cardiac fibroblast production of IL-6 promotes myocardial fibrosis via the TGF- β 1 signaling pathway[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(9): 1035. doi: [10.1038/labinvest.2016.84](https://doi.org/10.1038/labinvest.2016.84).
- [10] Chen F, Chen D, Zhang Y, et al. Interleukin-6 deficiency attenuates angiotensin II-induced cardiac pathogenesis with increased myocyte hypertrophy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 494(3/4): 534–541. doi: [10.1016/j.bbrc.2017.10.119](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.119).
- [11] Wen Y, Liu R, Lin N, et al. NADPH Oxidase Hyperactivity Contributes to Cardiac Dysfunction and Apoptosis in Rats with Severe Experimental Pancreatitis through ROS-Mediated MAPK Signaling Pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 4578175. doi: [10.1155/2019/4578175](https://doi.org/10.1155/2019/4578175).
- [12] Horton JW, Maass D, White J, et al. Nitric oxide modulation of TNF-alpha-induced cardiac contractile dysfunction is concentration dependent[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 278(6): H1955–1965. doi: [10.1152/ajpheart.2000.278.6.H1955](https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.6.H1955).
- [13] Ferdinandy P, Danial H, Ambrus I, et al. Peroxynitrite is a major contributor to cytokine-induced myocardial contractile failure[J]. *Circ Res*, 2000, 87(3):241–247. doi: [10.1161/01.res.87.3.241](https://doi.org/10.1161/01.res.87.3.241).
- [14] Sugden PH, Clerk A. Endothelin signalling in the cardiac myocyte and its pathophysiological relevance[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2005, 3(4):343–351. doi: [10.2174/157016105774329390](https://doi.org/10.2174/157016105774329390).
- [15] Wainwright CL, McCabe C, Kane KA. Endothelin and the ischaemic heart[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2005, 3(4):333–341. doi: [10.2174/157016105774329417](https://doi.org/10.2174/157016105774329417).
- [16] Goodwin AT, Amrani M, Gray CC, et al. Differential effects of endothelin-1 on isolated working rat hearts before and after ischaemia and reperfusion[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2002, 103(Suppl 48): 189S–193S. doi: [10.1042/CS103S189S](https://doi.org/10.1042/CS103S189S).
- [17] Eibl G, Hotz HG, Faulhaber J, et al. Effect of endothelin and endothelin receptor blockade on capillary permeability in experimental pancreatitis[J]. *Gut*, 2000, 46(3): 390–394. doi: [10.1136/gut.46.3.390](https://doi.org/10.1136/gut.46.3.390).
- [18] Pitcher JM, Tsai BM, Wang M, et al. Sexual dimorphism in myocardial tumor necrosis factor-alpha and cardiac function during endotoxin tolerance[J]. *Surgery*, 2005, 138(2): 223–228. doi: [10.1016/j.surg.2005.03.016](https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.03.016).
- [19] Shen X, Li WQ. High-mobility group box 1 protein and its role in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(5):1424–1435. doi: [10.3748/wjg.v21.i5.1424](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i5.1424).
- [20] Yu C, Huang LH, Li X, et al. Spatial and temporal differences of HMGB1 expression in the pancreas of rats with acute pancreatitis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6):6928–6935.
- [21] Xue JY, Ge HW, Lin ZY, et al. The role of dendritic cells regulated by HMGB1/TLR4 signalling pathway in myocardial ischaemia reperfusion injury[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4):2849–2862. doi: [10.1111/jcmm.14192](https://doi.org/10.1111/jcmm.14192).
- [22] Tzeng HP, Fan JP, Vallejo JG, et al. Negative inotropic effects of high-mobility group box 1 protein in isolated contracting cardiac myocytes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(3): H1490–1496. doi: [10.1152/ajpheart.00910.2007](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00910.2007).
- [23] Kellner A, Robertson T. Selective necrosis of cardiac and skeletal muscle induced experimentally by means of proteolytic enzyme solutions given intravenously[J]. *J Exp Med*, 1954, 99(4):387–404. doi: [10.1084/jem.99.4.387](https://doi.org/10.1084/jem.99.4.387).
- [24] 王子阳, 张翠丽, 富路. 胰腺炎相关蛋白在心血管疾病中的研究进展[J]. *医学综述*, 2016, 22(12): 2307–2310. doi: [10.3969/j.issn.1006-2084.2016.12.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2084.2016.12.006).
- Wang ZY, Zhang ZL, Fu L. Research Progress in Pancreatitis-associated Protein In Cardiovascular Disease[J]. *Medical Recapitulate*, 2016, 22(12): 2307–2310. doi: [10.3969/j.issn.1006-2084.2016.12.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2084.2016.12.006).
- [25] Lefer AM. The pathophysiologic role of myocardial depressant factor as a mediator of circulatory shock[J]. *Klin Wochenschrift*, 1982, 60(14):713–716. doi: [10.1007/BF01716561](https://doi.org/10.1007/BF01716561).
- [26] Lang RM, Fellner SK, Neumann A, et al. Left ventricular contractility varies directly with blood ionized calcium[J]. *Ann Intern Med*, 1988, 108(4):524–529. doi: [10.7326/0003-4819-108-4-524](https://doi.org/10.7326/0003-4819-108-4-524).
- [27] Fuller TJ, Carter NW, Barcenas C, et al. Reversible changes of the muscle cell in experimental phosphorus deficiency[J]. *J Clin Invest*, 1976, 57(4):1019–1024. doi: [10.1172/JCI108343](https://doi.org/10.1172/JCI108343).
- [28] Lichtman MA, Miller DR, Cohen J, et al. Reduced red cell glycolysis, 2, 3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate concentration, and increased hemoglobin-oxygen affinity caused by hypophosphatemia[J]. *Ann Intern Med*, 1971, 74(4):562–568. doi: [10.7326/0003-4819-74-4-562](https://doi.org/10.7326/0003-4819-74-4-562).
- [29] Borgström A, Appelros S, Müller CA, et al. Role of activation peptides from pancreatic proenzymes in the diagnosis and prognosis of acute pancreatitis[J]. *Surgery*, 2002, 131(2):125–128. doi: [10.1067/msy.2002.116030](https://doi.org/10.1067/msy.2002.116030).
- [30] Li D, Li J, Wang J, et al. Association between IL-1 β , IL-8, and IL-10 polymorphisms and risk of acute pancreatitis[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2):6635–6641. doi: [10.4238/2015.June.18.6](https://doi.org/10.4238/2015.June.18.6).
- [31] Toldo S, Mezzaroma E, O'Brien L, et al. Interleukin-18 mediates interleukin-1-induced cardiac dysfunction[J]. *Am J Physiol Heart*

- Circ Physiol, 2014, 306(7): H1025-1031. doi: 10.1152/ajpheart.00795.2013.
- [32] El Khoury N, Mathieu S, Fiset C. Interleukin-1 β reduces L-type Ca²⁺ current through protein kinase C ϵ activation in mouse heart[J]. J Biol Chem, 2014, 289(32): 21896-21908. doi: 10.1074/jbc.M114.549642.
- [33] Jambrik Z, Gyöngyösi M, Hegyi P, et al. Plasma levels of IL-6 correlate with hemodynamic abnormalities in acute pancreatitis in rabbits[J]. Intensive Care Med, 2002, 28(12): 1810-1818. doi: 10.1007/s00134-002-1531-z.
- [34] Yang YZ, Xiang Y, Chen M, et al. Clinical significance of dynamic detection for serum levels of MCP-1, TNF- α and IL-8 in patients with acute pancreatitis[J]. Asian Pac J Trop Med, 2016, 9(11):1111-1114. doi: 10.1016/j.apjtm.2016.09.001.
- [35] Gellerich FN, Trumbeckaite S, Hertel K, et al. Impaired energy metabolism in hearts of septic baboons: diminished activities of Complex I and Complex II of the mitochondrial respiratory chain[J]. Shock, 1999, 11(5):336-341.
- [36] Hofmann U, Domeier E, Frantz S, et al. Increased myocardial oxygen consumption by TNF-alpha is mediated by a sphingosine signaling pathway[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 284(6):H2100-2105. doi: 10.1152/ajpheart.00888.2002.
- [37] Duncan DJ, Yang Z, Hopkins PM, et al. TNF-alpha and IL-1beta increase Ca²⁺ leak from the sarcoplasmic reticulum and susceptibility to arrhythmia in rat ventricular myocytes[J]. Cell Calcium, 2010, 47(4):378-386. doi: 10.1016/j.ceca.2010.02.002.
- [38] Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium[J]. Handb Exp Pharmacol, 2006, 176(1):1-40. doi: 10.1007/3-540-32967-6_1.
- [39] Okamura D, Starr ME, Lee EY, et al. Age-dependent vulnerability to experimental acute pancreatitis is associated with increased systemic inflammation and thrombosis[J]. Aging Cell, 2012, 11(5): 760-769. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00841.x.
- [40] Rubio-Tapia A, García-Leiva J, Asensio-Lafuente E, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients with acute pancreatitis[J]. J Clin Gastroenterol, 2005, 39(9): 815-818. doi: 10.1097/01.mcg.0000177241.74838.57.
- [41] Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(19): 2411-2420. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.024.
- [42] Salomone T, Tosi P, Palareti G, et al. Coagulative disorders in human acute pancreatitis: role for the D-dimer[J]. Pancreas, 2003, 26(2):111-116. doi: 10.1097/00006676-200303000-00003.
- [43] Badhal SS, Sharma S, Saraya A, et al. Prognostic significance of D-dimer, natural anticoagulants and routine coagulation parameters in acute pancreatitis[J]. Trop Gastroenterol, 2012, 33(3):193-199. doi: 10.7869/tg.2012.48.
- [44] Pezzilli R, Barakat B, Billi P, et al. Electrocardiographic abnormalities in acute pancreatitis[J]. Eur J Emerg Med, 1999, 6(1): 27-29.
- [45] Gullo L, Labriola E, Di Benedetto S, et al. Acute pancreatitis associated with paroxysmal atrial fibrillation[J]. Panminerva Med, 1988, 30(2):111-113.
- [46] Hung SC, Chiang CE, Chen JD, et al. Images in cardiovascular medicine: pseudo-myocardial infarction[J]. Circulation, 2000, 101(25):2989-2990. doi: 10.1161/01.cir.101.25.2989.
- [47] Rämä OJ, Rämö P, Karhunen M, et al. Impaired venous return causes circulatory failure in experimental pancreatic shock in dogs [J]. Intensive Care Med, 1989, 15(2): 111-115. doi: 10.1007/BF00295987.
- [48] Leubner JK, Ortiz Z, Wolfrey J, et al. Can gallstones break the heart? Pancreatitis-induced Takotsubo cardiomyopathy mimicking acute myocardial infarction[J]. J Am Geriatr Soc, 2014, 62(9): 1814-1815. doi: 10.1111/jgs.12999.
- [49] Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis[J]. Pancreas, 2013, 42(6):924-931. doi: 10.1097/MPA.0b013e318287cd3d.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:漆雨晨,李建文,刘苏来,等.急性胰腺炎诱发心血管系统损伤的研究进展[J].中国普通外科杂志,2021,30(9):1102-1107. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.013

Cite this article as: Qi YC, Li JW, Liu SL, et al. Research progress of cardiovascular system injury induced by acute pancreatitis[J]. Chin J Gen Surg, 2021, 30(9): 1102-1107. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.013