

文章编号:1005-6947(2008)07-0706-03

· 文献综述 ·

肝移植与胰腺缺血再灌注损伤

李勇 综述 张培建 审校

(扬州大学第二临床医学院 普通外科研究室, 江苏 扬州 225001)

摘要:肝缺血再灌注损伤(HIRI)发生机制极为复杂,是涉及多因素、多脏器的全身性疾病。笔者就肝移植过程中(HIRI)发生胰腺缺血再灌注损伤(PIRI)的相互联系和作用机制等相关研究的最新进展作一综述。
[中国普通外科杂志,2008,17(7):706-708]

关键词:肝移植;胰腺;缺血再灌注损伤

中图分类号:R 617

文献标识码:A

休克、肝脏大手术、肝脏移植等常不可避免地引发肝缺血再灌注损伤(HIRI)。HIRI是临床外科治疗中棘手的问题之一,严重者可导致移植器官无功能(primary graft nonfunction, PGNF)和全身多脏器衰竭(MOF)。肝移植过程必然涉及HIRI,而且发现HIRI对胰腺产生影响。

1 肝脏与胰腺的同源性

肝脏和胰脏均属消化腺,都具有内分泌和外分泌功能,都来源于内胚层,在发生上有密切联系;肝脏干细胞、胰脏干细胞能相互转化。有研究证实,将小鼠肝干细胞大量地移植到小鼠的胰管里,3个月后肝干细胞转变成胰脏细胞,并能分泌胰脏特有的消化酶,甚至能变成可分泌胰岛素的细胞^[1]。肝脏与胰腺同源性的特征使得HIRI和胰腺缺血再灌注损伤(PIRI)必然存在着相似性,并且两种损伤相互作用,互为因果共同参与了肝移植过程中HIRI这一复杂的病理、生理过程。

基金项目:江苏省医学科研招标立项课题(H200770)

收稿日期:2008-03-05;

修订日期:2008-06-07。

作者简介:李勇,男,扬州大学第二临床医学院住院医师,主要从事肝胆胰疾病方面的研究。

通讯作者:张培建 E-mail: yzu.edu.pjz@163.com

2 肝移植时肝脏与胰腺的相互作用

HIRI作为外科常见的病理生理过程,不仅影响肝脏本身的功能,还对远隔器官产生损伤,胰腺也不例外^[2-3]。肝移植必然要阻断门静脉血流,可造成淤血性PIRI。有研究证实胰腺缺血再灌注1h时即发生胰腺微循环障碍和组织损伤,再灌注6h微循环障碍进一步恶化^[4]。PIRI可导致胰酶明显升高、移位,并释放多种炎症介质入血,是诱发多器官损伤的关键因素^[5]。

2.1 胰腺对肝脏的作用机制

由于胰腺的血液是经门静脉回流的,PIRI损伤时胰腺释放的胰酶、炎性介质、内毒素及其他有害物质需经肝脏代谢和处理。因此胰腺产生的炎性介质等物质必然激活枯否氏细胞(KC),合成并释放大量的炎症介质,形成“瀑布效应”,使炎症反应放大。肝移植过程中,胰腺血流停滞,组织灌注不足,引起缺氧及中性粒细胞激活产生大量氧自由基(OFR);胰酶及坏死组织吸收入血刺激巨噬细胞释放肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素(IL)等炎症细胞因子;这些细胞因子都有可能随门静脉系统进入肝脏,对肝脏造成损害。白细胞介素6(IL-6)可诱导中性粒细胞向肝细胞浸润,促进肝窦状隙内皮细胞的黏附作用,增强血管内皮的促凝活性,从而引发血管内凝

血,影响肝脏微循环,促进肝细胞损害^[6]。对这些并发症的认识和处理直接关系到重症急性胰腺炎(SAP)的临床治疗效果。近年研究证实,肝缺血再灌注(I/R)过程中,肝细胞凋亡是造成移植无功能的主要原因^[7]。胰腺冷I/R早期,细胞的主要死亡方式是凋亡,而不是坏死^[8]。其机制与缺血再灌注损伤(IRI)所致OFR产生和细胞内钙超载有关。肝细胞的凋亡可能也受到了PIRI过程中OFR、炎症介质等物质的影响。一方面严重的肝损害可发展为肝衰竭,导致患者死亡;另一方面肝功能受损后肝脏对毒性物质、生物活性物质的解毒和清除作用明显下降,致病因子更易通过肝脏屏障而进入体循环,对全身其他组织器官造成损伤。文献报道,KC的激活与急性胰腺炎(AP)的病情加重、恶化有关。SAP易发生多器官损伤,如肾、肺、肝、心等。其中肝脏是主要受损脏器之一,肝细胞损害程度与胰腺炎的程度呈正相关^[9]。

2.2 肝脏对胰腺的作用机制

在HIRI过程中,大量的OFR及炎性细胞因子从损伤的肝脏进入血液循环^[10],这可能是HIRI造成远隔脏器损伤的基础之一。目前,HIRI过程中对胰腺影响的研究鲜有报道。其实肝移植时HIRI是一个复杂的过程,肝脏产生的OFR、炎症介质等物质对胰腺产生有害作用,而胰腺的损害也对肝脏产生影响,它们之间是一个相互作用的过程。

3 肝移植时 PIRI 的临床表现及特征

肝脏和胰腺有共同的组织胚胎起源、相似的结构和功能。肝移植时 PIRI 在临床上表现为发生 AP。根据国外大宗病例的回顾性分析,肝移植术后 AP 发生率为 3% ~ 13.4%,多发生在术后 30 d 内。多数病例仅表现为单纯性的血、尿淀粉酶和脂肪酶升高,部分患者出现临床症状。一旦出现临床症状,病死率则高达 50%。证明肝移植可出现 PIRI。更重要的是大部分肝移植后胰腺的轻微损伤虽未产生严重后果,但胰腺损伤产生的胰酶、细胞因子、炎症介质等物质均经门静脉回流至肝,而对肝脏产生损害。

一般来说,在 PIRI 引起的胰腺炎过程中,胰腺损伤程度在其再灌注后 1 至 2 d 达到高峰,其机制与 IL-10 的作用有关^[11]。胰腺热缺血 1h 和复流 24 h 后导致可胰腺轻微的炎症。血小板和小静脉的相互作用是其缺血时的特征,血小板的激活在胰腺移植后 AP 中发挥了重要作用^[12]。而成纤维细胞生长因子(FGF),血管内皮细胞生长因子(VEGF),血小板衍生生长因子(PDGF-A)和转化生长因子- β 型受体(TGF- β R)II 参与了 PIRI 后胰腺修复的过程^[13]。西罗莫司能改善 PIRI 后早期的微循环障碍,但对再灌注损伤后的修复产生了不利影响^[14]。他克莫司对大鼠 PIRI 的胰腺组织并无不良影响,而环孢霉素却加重了 PIRI 后胰腺组织损害的程度^[15]。诱生型一氧化氮合酶(iNOS)的表达与 PIRI 后胰腺炎的发生、发展密切相关^[16];热休克蛋白和 Best 5 及 PAP III 的基因表达增加与胰腺冷 IRI 有关^[17]。缓激肽系统也参与了 PIRI 过程。

4 PIRI 的保护机制

4.1 以胰腺病变为主的研究

VEGF 在大鼠胰腺移植后 IRI 发生机制中发挥了重要作用。为了减轻 PIRI 后诱发的胰腺炎和胰腺水肿形成,上调 VEGF 表达的措施可能是

一个有潜在价值的手段^[18]。表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)则是通过减少促炎症反应-IL 级联反应的激活、改善胰腺血供、促进胰腺细胞生长从而发挥对 PIRI 保护作用的^[19]。葡萄柚种子提取物(GSE)通过其在胰腺组织中的抗氧化机制和改善胰腺血供减轻了 PIRI 及其所致胰腺炎的程度^[20]。caspase 抑制剂的使用也可能是减轻了 PIRI 的一种手段^[21]。刺激内脏感觉神经可抵抗 PIRI 后的组织损害,其机制是依赖于降钙素基因相关蛋白(CGRP)的释放^[22]。外源性褪黑素可减轻胰腺组织脂质过氧化反应和炎症介质的释放^[23-24],这一作用能减轻蛙皮素(CIP)诱导胰腺炎和缺血再灌注损伤所致胰腺组织的损害。丝氨酸蛋白酶抑制剂(Lex032)能改善胰腺缺血后的微循环,减轻 I/R^[25]。内皮素受体抑制剂、抗凝血酶 III、来普汀(抗肥胖药)也能减轻 PIRI^[26-28]。

在实验性胰腺移植过程中,缺血预处理(IPC)对胰腺微循环没有影响,却增加了胰腺腺泡的凋亡。但 Drognitz^[29]却认为缺血预处理可能还会加重了胰腺冷缺血后 IRI 的程度。Obermaier 等^[30]研究证实,在大鼠胰腺 I/R 过程中,缺血预处理能通过保护缺血后胰腺组织的微循环而减轻胰腺组织的炎症反应,是切取胰腺前的一种有用步骤。霍婷婷等^[31]证实缺血预处理能减轻大鼠胰腺再灌注损伤程度,对大鼠胰腺移植具有保护作用。

由于肝细胞和胰腺细胞具有同源性,HIRI 和 PIRI 两者就发生从机制而言存在共性,许多减轻 HIRI 的保护措施也适用于 PIRI,并得到证实,如诱生型一氧化氮合酶抑制剂、(NF-KB)抑制剂、中药等。

4.2 以肝脏病变为主的研究

有的研究表明,I/R 远隔器官损伤所涉及的机制相当复杂,不同的器官可能有不同的损伤机制。故有人从肝脏入手探讨 PIRI 的保护机制。詹勇强等^[32]研究证实大鼠缺血预处理对肝 I/R 所致胰腺损伤有一定保护作用,但无统计学意义。有研究证实,脾切除术对肝 HIRI 的肝、肾、肺、

小肠具有保护作用,其机制是抑制了白细胞在肝脏的浸润、减少 TNF- α 、细胞凋亡和 caspase-3 的表达^[33]。但未对胰腺进行研究。

5 结语与展望

总之,肝移植过程中 HIRI 致 PIRI 的机制相当复杂,既有类似性又有区别,特别是胰腺组织灌注压低、易缺氧,在肝移植过程中易发生 PIRI,一旦产生临床症状后果相当严重。当前的研究主要集中在单个器官 I/R 的保护上。如何从整体上减轻一个器官的 I/R,同时又能减轻由此引发的远隔脏器损伤,将是肝移植外科基础研究的一个重要方向。这不仅符合 HIRI 是一全身炎症反应综合征这一特征,而且是提高肝移植术后存活率、改善患者预后的重要措施之一,有着极其深远的临床意义。

参考文献:

- [1] Humphrey RK, Smith MS, Kwok J, et al. In vitro dedifferentiation of fetal porcine pancreatitis superior to transplantation as islet-like cell clusters [J]. *Cells Tissues Organs*, 2001, 168 (6): 158 - 169.
- [2] 杨进城,工志伟,李朝龙,等. 大鼠肝肠缺血再灌注对远隔器官损伤作用的实验研究 [J]. 第一军医大学学报, 2004, 24 (2): 198 - 201.
- [3] 王晓琳,刘荣,董晓军,等. 大鼠肝缺血再灌注后急性肺损伤实验研究 [J]. 解放军医学杂志, 2002, 27 (3): 231 - 233.
- [4] 花嵘,李玺,龙建军,等. 大鼠胰腺缺血再灌注损伤微循环改变的实验 [J]. 中国临床康复, 2005, 9 (18): 152 - 154.
- [5] Chen CF, Wang D, Lin HI, et al. Translocation of Pancreatic Juice After Ischemia and Reperfusion of the Intestines and the Effects of Gabexate Mesilate (FOY) in Rats [J]. *Transplantation Proceedings*, 2007, 39 (4): 861 - 863.
- [6] Galloway SW, Kinnsnorth AN. Reduction in Circulating levels of CD4 positive lymphocytes in acute pancreatitis relationship to endotoxin, interleukin 6 and disease severity [J]. *Br J Surg*, 1998, (177): 357 - 364.
- [7] Rentsch M, Beham A, Iesalnieks

- I, *et al.* Impact of prolonged cold ischemia and reperfusion apoptosis, activation of caspase 3, and expression of bax after liver transplantation in the rat [J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(1-2):850-851.
- [8] 张召辉, 李玺, 夏安周, 等. 大鼠胰腺移植后早期病理变化 [J]. *徐州医学院学报*, 2005, 25(2):117-119.
- [9] Armbruster C, Kriwanek S. Multicent audit of death from acute pancreatitis [J]. *Br J Surg*, 1994, 81(11):1697.
- [10] Kimura H, Katsuramali T, Isobe M, *et al.* Role of inducible nitric oxide synthase in pig liver transplantation [J]. *J Surg Res*, 2003, 111(1):28-37.
- [11] Dembiński A, Warzecha Z, Ceranowicz P, *et al.* Effect of ischemic preconditioning on pancreatic regeneration and pancreatic expression of vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor-A in ischemia/reperfusion-induced pancreatitis [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2006, 57(1):39-58.
- [12] Hackert T, Pfeil D, Hartwig W, *et al.* Platelet function in acute experimental pancreatitis induced by ischemia-reperfusion [J]. *Br J Surg*, 2005, 92(6):724-728.
- [13] Warzecha Z, Dembiński A, Ceranowicz P, *et al.* Immunohistochemical expression of FGF-2, PDGF-A, VEGF and TGF beta RII in the pancreas in the course of ischemia/reperfusion-induced acute pancreatitis [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2004, 55(4):791-810.
- [14] Serr F, Lauer H, Armann B, *et al.* Sirolimus improves early microcirculation, but impairs regeneration after pancreatic ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(1):48-56.
- [15] Hackert T, Pfeil D, Hartwig W, *et al.* Cyclosporin aggravates tissue damage in ischemia reperfusion-induced acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2006, 32(2):145-151.
- [16] Ayub K, Serracino-Inglott F, Williamson RC, *et al.* Expression of inducible nitric oxide synthase contributes to the development of pancreatitis following pancreatic ischemia and reperfusion [J]. *Br J Surg*, 2001, 88(9):1189-1193.
- [17] Drognitz O, Michel P, Koczan D, *et al.* Characterization of ischemia/reperfusion-induced gene expression in experimental pancreas transplantation [J]. *Transplantation*, 2006, 81(10):1428-1434.
- [18] von Dobschuetz E, Meyer S, Thorn D, *et al.* Targeting vascular endothelial growth factor pathway offers new possibilities to counteract microvascular disturbances during ischemia/reperfusion of the pancreas [J]. *Transplantation*, 2006, 82(4):543-549.
- [19] Tomaszewska R, Dembiński A, Warzecha Z, *et al.* The influence of epidermal growth factor on the course of ischemia-reperfusion induced pancreatitis in rats [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2002, 53(2):183-198.
- [20] Dembinski A, Warzecha Z, Konturek SJ, *et al.* Extract of grapefruit-seed reduces acute pancreatitis induced by ischemia/reperfusion in rats; possible implication of tissue antioxidants [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2004, 55(4):811-821.
- [21] Drognitz O, Obermaier R, Liu X, *et al.* Effects of organ preservation, ischemia time and caspase inhibition on apoptosis and microcirculation in rat pancreas transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(7):1042-1050.
- [22] Dembiński A, Warzecha Z, Ceranowicz P, *et al.* Stimulation of sensory nerves and CGRP attenuate pancreatic damage in ischemia/reperfusion induced pancreatitis [J]. *Med Sci Monit*, 2003, 9(12):BR418-425.
- [23] Jaworek J, Leja-Szpak A, Bonior J, *et al.* Protective effect of melatonin and its precursor L-tryptophan on acute pancreatitis induced by caerulein overstimulation or ischemia/reperfusion [J]. *J Pineal Res*, 2003, 34(1):40-52.
- [24] Muñoz-Casares FC, Padillo FJ, Briceño J, *et al.* Melatonin reduces apoptosis and necrosis induced by ischemia/reperfusion injury of the pancreas [J]. *J Pineal Res*, 2006, 40(3):195-203.
- [25] von Dobschuetz E, Hoffmann T, Messmer K. Inhibition of neutrophil proteinases by recombinant serpin Lex032 reduces capillary no-reflow in ischemia/reperfusion-induced acute pancreatitis [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 290(2):782-788.
- [26] Uhlmann D, Lauer H, Serr F, *et al.* Pathophysiological role of platelets in acute experimental pancreatitis: influence of endothelin A receptor blockade [J]. *Cell Tissue Res*, 2007, 327(3):485-492.
- [27] Drognitz O, Liu X, Obermaier R, *et al.* Ischemic preconditioning fails to improve microcirculation but increases apoptotic cell death in experimental pancreas transplantation [J]. *Transpl Int*, 2004, 17(6):317-324.
- [28] Hackert T, Werner J, Uhl W, *et al.* Reduction of ischemia/reperfusion injury by antithrombin III after experimental pancreas transplantation [J]. *Am J Surg*, 2005, 189(1):92-97.
- [29] Obermaier R, von Dobschuetz E, Drognitz O, *et al.* Ischemic preconditioning attenuates capillary no-reflow and leukocyte adherence in post ischemic pancreatitis [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2004, 389(6):511-516.
- [30] Ceranowicz P, Warzecha Z, Dembiński A, *et al.* Protective and therapeutic effect of leptin in acute pancreatitis evoked by ischemia/reperfusion [J]. *Folia Med Cracov*, 2003, 44(1-2):93-108.
- [31] 霍婷婷, 刘小南, 王为忠, 等. 缺血预处理对大鼠胰腺移植的保护作用 [J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14(5):343-346.
- [32] 詹勇强, 吕新生, 郑凯, 等. 大鼠肝缺血预处理对肝缺血再灌注所致肝外脏器损伤的保护作用 [J]. *中国普通外科杂志*, 2003, 12(9):663-665.
- [33] Jiang H, Meng F, Li W, *et al.* Splenectomy ameliorates acute multiple organ damage induced by liver warm ischemia reperfusion in rats [J]. *Surgery*, 2007, 141(1):32-40.