

核因子 κ B在急性胰腺炎全身炎症反应综合征中的作用

毕慧英, 夏时海

毕慧英, 夏时海, 中国人民武装警察部队医学院附属医院消化内科
天津市 300162
国家自然科学基金资助课题, No. 30300456
项目负责人: 夏时海, 300162, 天津市, 中国人民武装警察部队医学院附属
医院消化内科, xshhcx@sina.com
电话: 022-60578765 传真: 022-24370605
收稿日期: 2004-10-18 接受日期: 2004-10-27

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP), 特别是重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病情凶险, 死亡率高。在AP从胰腺局部病变至全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)再至MODS的发展过程中, 核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)的过度活化可引起多种炎症反应相关基因的表达上调, 导致炎症递质、细胞因子的大量产生, 并在细胞因子网络调节中起重要作用, 直接影响着AP的发生发展和预后。

毕慧英, 夏时海. 核因子 κ B在急性胰腺炎全身炎症反应综合征中的作用. 世界华人消化杂志 2004;12(12):2837-2841
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2837.asp>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP), 特别是重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病情凶险, 死亡率高。过度活化的炎性细胞及其炎症因子决定了AP的临床进程。这些炎性递质进入血液循环后可激活机体其他炎症细胞释放大量炎性递质, 引起全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 而SIRS是AP发生MODS的必由之路。虽然SIRS缺乏显著的临床特征, 但其在AP的疾病发展过程中的作用却越来越受到关注; 进一步研究发现TNF- α 、IL-1、CAM1等多种细胞因子及黏附分子在基因水平上受到核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)的调节^[1-2]。AP发生时NF- κ B在其发病的早期即被激活, 从而诱导细胞因子、趋化因子、氧自由基、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等表达, 促进局部的炎症病变向全身多系统多脏器发展^[3]。本文着重从NF- κ B与炎症反应、胰外脏器损伤及网络调节的关系出发, 就NF- κ B在AP时与SIRS发生的关系综以论述。

1 NF- κ B的结构及生物学特征

1.1 NF- κ B的结构 NF- κ B是由NF- κ B/Rel蛋白家族成员, 包括RelA(P⁶⁵)、RelB、cRel、NF- κ B1(P⁵⁰/P¹⁰⁵)和NF- κ B2(P⁵²/P¹⁰⁰)组成的同源或异源二聚体^[4]。这些蛋

白的N端均有一个约300个氨基酸的Rel同源区(Rel homology domain, RHD), 内含DNA结合区、二聚体化区及核定位信号(NLS), 分别具有与DNA κ B序列结合、形成二聚体及与NF- κ B抑制蛋白(I κ B)相互作用等功能。Rel蛋白因结构、功能等方面的不同, 可分为二类^[5]: 一类是RelA(P⁶⁵)、RelB及cRel, 其C端含反式激活区(transactivating domain), 具有激活基因转录的功能; 另一类是NF- κ B1(P⁵⁰/P¹⁰⁵)和NF- κ B2(P⁵²/P¹⁰⁰), 其C端含锚蛋白重复区(ankin repeat domain), 缺乏转录激活区, 无独立激活基因转录的功能。NF- κ B/Rel蛋白间可形成多种二聚体, 如P⁵⁰/RelA、P⁵²/RelA、RelA/cRel、P⁵⁰/P⁵⁰、P⁵²/P⁵²、及RelA/RelA, 其中发挥主要功能的是P⁵⁰/RelA异源二聚体, 他几乎存在于体内所有细胞。通常说的NF- κ B一般即指P⁵⁰/RelA。

1.2 NF- κ B的生物学特征 在静息状态时, NF- κ B通常与其抑制物I κ B结合形成三聚体以无活性的复合体而被“囚禁”在细胞质中(P⁵⁰/P⁵⁰不受I κ B的囚禁), 当细胞受到胞外信号刺激时, 通过一个或多个信号转导途径激活一系列激酶, 使I κ B两个保守的N端丝氨酸残基磷酸化, 随后赖氨酸残基发生泛素化, 最后在26S蛋白酶体的作用下, I κ B降解, 使NF- κ B与I κ B发生解离, 并迅速从胞质易位至胞核, 在胞核内与相应基因上的 κ B位点发生特异性的结合, 调控细胞因子、化学趋化因子、细胞黏附分子、iNOS和协同刺激分子等相关基因的表达。目前认为NF- κ B可能选择性地与某些 κ B位点结合并产生反式激活作用, 从而促进某一类型的细胞因子产生。不同的二聚体与不同的DNA序列结合, 且亲和力和转录激活能力是不一样的, 如P⁵⁰/RelA与 κ B序列5' GGGRNYYCC 3'的亲和力高; RelA/cRel与 κ B序列5' HGGARNYYCC3'的亲和力高(R代表嘌呤, Y为嘧啶, N为任意碱基, H为碱基A, C或T)。

2 NF- κ B的活化及调节

2.1 NF- κ B的活化 目前已发现多种因素可以诱导NF- κ B的活化^[6], 包括肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素1 β (IL-1 β)、脂多糖(LPS)、氧化剂、放射线、紫外线、病毒及其代谢产物、抗原受体交联、钙离子载体、蛋白激酶(PKC)、抗原、植物凝集素(PHA)、刀豆素(CONA)和佛波醇(PMA)等与细胞分裂、增生有关的因素也可促进NF- κ B的活化。其激活机制是一个复杂的过程, 尚

未完全阐明,但至少需要两个步骤:(1) I κ B 从 NF- κ B 复合体上解离降解,暴露 NF- κ B 的核定位序列;(2) NF- κ B 发生核易位并与特定的 DNA 序列结合,其中 I κ B 的蛋白磷酸化和蛋白水解是两个主要环节.各种刺激信号(如 TNF- α 、IL-1 等)通过细胞膜上的受体或配体将信号传至胞质,通过 NF- κ B 的诱导酶(NIK)的磷酸化,激活 I κ B 激酶复合体(IKK),使 I κ B 蛋白上的 Ser32 和 Ser36 磷酸化,基于 26S 蛋白酶体的 I κ B 成员随之被降解, NF- κ B 与 I κ B 解离后迅速从胞质易位至细胞核,与调控细胞因子表达的基因启动子或增强子上的特异性序列结合,调节相关基因转录. H₂O₂ 通过氧化应激活化 NF- κ B 的途径则例外,他是通过磷酸化 I κ B α 上的 Tyr 残基,促使 I κ B α 从 NF- κ B/Rel 复合体中解离,而不是使 I κ B α 降解.

自科学家发现丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的上游激活酶 raf-1(即 mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAPKKK)与 NIK 有一定的序列同源性和结构相似性,二者属于同一家族成员;并发现, TNF- α 、IL-1 等胞外刺激可通过不同的信号转导途径激活 MAPKKK^[7-9].许多学者认为 MAPK 在激活 NF- κ B 中发挥重要作用.人们用牛磺胆酸钠诱导 AP 模型鼠发现巨噬细胞 MAPK 活性增强,同时伴有 NF- κ B 的激活^[9]. Chen *et al*^[10]认为 MAPK 家族中的 P³⁸ 才是 MAPK 激活 NF- κ B 过程中的主角,而非其他成员(P⁴⁴/P⁴² MAPK).因为他们发现用 P³⁸ MAPK 的抑制剂 SB203580 能明显抑制 LPS 对 NF- κ B 的活化,而 P⁴⁴/P⁴² MAPK 抑制剂 PD98095 则无此作用.但 Murr *et al*^[11]用弹性蛋白酶刺激 Kuffer 细胞,在 7 min 时既可检测出磷酸化的 P³⁸-MAPK, SAPK/JNK 和 ERK1/2,以及活化的 NF- κ B,和 TNF- α 的表达;在 60 min 时 NF- κ B 和 TNF- α 回落,而 P³⁸-MAPK, SAPK/JNK 和 ERK1/2 仍处于活性状态.抑制 MAPK 只能部分抑制 NF- κ B 活性.认为 MAPKKK-MAPKK-MAPK 级联反应并不完全会聚 NF- κ B,但 NF- κ B 在细胞因子瀑布效应中却发挥着开关(switching off)作用.

许多研究已证实感染、内毒素血症参与了 AP 的发病机制,内毒素的结构成分 LPS 进入血液循环后与 LPS 结合蛋白(LPB)结合,然后再结合细胞膜表面的受体 CD14 分子, LPS 以 LPS-LBP-CD14 三体复合物形式活化 Toll 样受体 4(TLR4)的信号传导,其信号传导可以通过 NF- κ B 激活细胞因子(如 IL-1、IL-6 和 IL-8)基因转录^[12]. Hietaranta *et al*^[13]发现胰弹性蛋白酶可以促进人骨髓培养细胞(THP-1)TNF- α 的产生,其过程可以被 NF- κ B 抑制剂和 TLR4 抗体抑制,认为胰弹性蛋白酶是通过 TLR4/NF- κ B 通路发挥其促炎作用.血清中磷脂酶 A₂(PLA₂)的催化活性与胰腺炎严重程度密切相关,尤其当胰腺炎并发出血坏死时,其活性升高最为显著. PLA₂ 主要包括磷脂酰胆碱和溶血磷脂胆碱,研究发现后者在多种细胞(如血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和

单核细胞等)中可活化 NF- κ B 并诱导基因表达、编码各种黏附分子、细胞因子和生长因子. Masamune *et al*^[14]用溶血磷脂胆碱处理 AR42J 细胞,发现其浓度在大于或等于 10 mmol/L 时可诱导细胞发生凋亡,在 10 和 25 mmol/L 时可提高 NF- κ B 和活化蛋白-1(activating protein-1, AP-1)的 DNA 结合活性,并促进 NF- κ B 和 AP-1 调控的基因转录.因而,认为溶血磷脂胆碱通过诱导 NF- κ B 的活化促进多种参与 AP 病理生理过程的物质的表达,在炎症反应过程中起到重要作用,其结果是大量促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 、黏附分子、脂类递质和凝血因子的过度表达,从而引起 SIRS.

2.2 NF- κ B 的调节 体内 NF- κ B 的活化调控包括两条途径:(1)经细胞外的正反馈途径. NF- κ B 活化后,可增强 TNF- α 和 IL-1 β 的基因转录,使 TNF- α 和 IL-1 β 产生和释放增多,进而再次激活 NF- κ B,使 IL-6 和 IL-8 产生和释放增多,导致最初的炎症信号进一步放大;(2)经细胞内、外的负反馈途径.细胞内 NF- κ B 活化后,在启动炎症递质基因转录的同时, I κ B α 和 P¹⁰⁵ 的基因转录亦被上调,这是由于这两种基因的启动子均含有 NF- κ B 反应元件,这将有助于将 NF- κ B 限制在细胞质,下调细胞核中 NF- κ B 的活性,从而终止炎症递质的生成;另外, NF- κ B 的活化,也使同源二聚体生成增多.此种二聚体易位于细胞核后,虽然能与 NF- κ B 竞争性地结合 κ B 序列,抑制 NF- κ B 的活性,但是由于该二聚体无转录激活区,所以可减少炎症递质及黏附分子的表达. Hoffmann *et al*^[15]研究 NF- κ B/I κ B 负反馈调节通路时,发现 I κ B α , I κ B β 和 I κ B ϵ 都具有抑制 NF- κ B 的功能,但 NF- κ B 激活后仅上调 I κ B α 的基因表达,却不上调 I κ B β 和 I κ B ϵ 的基因表达,这说明在 NF- κ B/I κ B 负反馈调节通路上主要发挥作用的是 I κ B α .细胞外也存在负反馈调节.刺激 NF- κ B 活化的因素如 IL-1 β 、TNF- α 也可导致反向调节细胞因子如 IL-10、IL-13 等的产生,他们可抑制炎症细胞因子的产生.这种作用是 IL-10、IL-13 通过阻断 NF- κ B 活化而产生的.

3 NF- κ B 在急性胰腺炎全身炎症反应综合征中的作用

3.1 NF- κ B 与 AP 炎症反应的关系 SIRS 发生和发展的病理生理基础在于过度失控的炎症反应.已证明 AP 时伴有促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等)升高,而且其升高幅度与 AP 的严重程度密切相关^[16]. NF- κ B 作为一个重要的调控因子,调节多种参与炎症反应相关基因的转录.在 AP 发生、发展过程中, NF- κ B 的过度活化可引起多种炎症反应相关基因的表达上调,导致炎症递质、细胞因子的大量产生.许多动物实验及体内外细胞实验证实, AP 时胰腺内 NF- κ B 激活伴有过度活化的炎症细胞,主要有中性粒细胞、单核/巨噬细胞、内皮细胞等,他们可释放多种炎性递质,如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、细胞间黏附分子

(ICAM1)、血管细胞黏附分子 1 (VCAM1)、氧自由基 (ROS)、iNOS、血小板活化因子 (PAF)、粒-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、环氧化酶 2 (COX2) 及 P、E 选择素等. 这些炎性递质基因上的启动子和增强子中都存在一个或多个 κ B 序列即 NF- κ B 的结合位点^[17], 活化的 NF- κ B 可单独或与其他转录因子协同参与上述炎症递质基因的诱导表达. Krappmann *et al*^[18] 进一步发现 LPS 可活化 TLR4 信号传导, 在 B 细胞前体和树状细胞通过 IKK/NF- κ B 通路上调 AP-1 的表达, 他们认为 AP-1 是 NF- κ B 的靶基因. Fujioka *et al*^[19] 也通过体外实验得出同样的结果. NF- κ B 和 AP-1 均是调节炎性递质产生和释放的重要转录因子, 共同参与 SIRS 的发生和发展, 其中 LPS 通过早期激活 NF- κ B 和继发激活 AP-1 加重炎性反应, 进一步说明 NF- κ B 在炎性递质调节网络中发挥主要作用.

Chen *et al*^[13] 采用腺病毒作为载体, 使目的基因 (NF- κ B 活性亚单位 RelA/P65 的基因) 与腺病毒的 DNA 片段发生整合, 而后经胰管注射的方法直接将含有目的基因的腺病毒 (Ad p65) 注入胰腺, 发现注入 Ad p65 后, 大量胰腺细胞被感染, NF- κ B 目的基因在胰腺内表达、产生大量活化的 NF- κ B, 并伴有严重的炎症反应发生, 在胰腺内可以见到大量中性粒细胞浸润及广泛的组织病理损伤; 而整合了对照基因的腺病毒未见引起胰腺内 NF- κ B 的表达、活化, 以及胰腺的组织病理损伤. Altavilla *et al*^[20] 用雨蛙素诱导 NF- κ B 基因敲除鼠, 与同胎 WT 小鼠对照, 发现其 TNF- α 水平及血清淀粉酶水平下降, 为 NF- κ B 活化与 AP 的炎症反应之间的相关性提供了直接的证据.

Grewal 和 Norman *et al*^[21-22] 研究发现, SAP 时首先在胰腺内产生, 然后在肺肝内产生, Gukovsky *et al*^[23] 在胰腺炎的动物模型中发现, 建立模型后 30 min NF- κ B 即有强烈的表达, 指出 NF- κ B 的早期高表达在诱发 AP 的炎症反应中至关重要. Ethridge *et al*^[24] 发现在 3-6 h NF- κ B 表达又会出现第二个高峰, NF- κ B 的第一个高峰的出现是第二个高峰出现的基础, 且由 NF- κ B 调控的基因产物与 NF- κ B 的激活相平行^[25]. 提示 NF- κ B 的两次激活与 AP 的 SIRS 密切相关. 我们是否可以认为 NF- κ B 首先在胰腺激活, 释放细胞因子可以通过“扳机样作用”触发炎症递质的“瀑布样级联反应”, 炎性递质释放入血. 胰内通过 NF- κ B 的细胞内、外的负反馈途径抑制 NF- κ B 的激活. 但炎性递质又可再度激活胰外脏器 (中性粒细胞、Kuffer 细胞、肝、肺、肠等) 的 NF- κ B, 导致大量炎性递质产生, 从而引起 SIRS.

3.2 NF- κ B 与胰外脏器损伤

AP 相关肝、肺及肠黏膜的损伤为 SIRS 的发生提供了直接证据. 许多研究显示在肝、肺和肠黏膜都发现有 NF- κ B 的激活^[26-28], 其参与了 SIRS 的发生和发展, 而随后发生的 ARDS 和 MODS 成为胰腺炎的主要死亡原因. Masamune *et al*^[29] 将急性坏死性胰腺炎的腹水注入健康大鼠腹腔后, 引起大鼠肺

内粒细胞 NF- κ B 的激活, 提示 SAP 时, 腹水对远处器官的损害是通过 NF- κ B 的激活及随后产生的细胞因子起作用的.

3.2.1 NF- κ B 与 AP 相关肺损伤

Pastor *et al*^[30] 认为急性肺损伤是 AP 的常见并发症, 并是 AP 早期死亡原因, 在 SAP 早期发生 SIRS 患者中 50% 死于相关肺损伤, 其发病机制不甚清楚, 但许多动物实验发现炎性细胞及炎性递质 (TNF- α , IL-1 β , ICAM-1, IL-10, PAF) 参与了肺损伤的发生. Jaffray *et al*^[31] 发现弹性蛋白酶可激活 NF- κ B 促进白细胞产生细胞因子, 从而引起类似胰腺炎相关 ARDS 的肺损伤. 进一步研究发现弹性蛋白酶可诱导肺 IKK α , IKK β 的降解 (30 min), NF- κ B 的激活 (60 min) 和 TNF- α 基因的表达 (60 min), 并导致中性粒细胞的浸润 (4 h) 和肺泡毛细血管渗出 (24 h). AP 病程中, NF- κ B 激活后可启动 iNOS 基因转录, 使一氧化氮 (NO) 产生显著增加, NO 不仅是一种舒血管因子, 也是一种较强的炎症递质, 他可发挥强烈的舒血管作用, 导致肺血管通透性增加, 同时大量产生的 NO 亦可以通过其细胞毒作用直接造成肺细胞损伤^[32].

3.2.2 NF- κ B 与 AP 相关肝损伤

Murr *et al*^[33] 发现胰弹性蛋白酶可诱导远处器官巨嗜细胞产生 TNF- α , 从而引起胰腺炎相关肝损伤, 其可能的机制是通过激活 NF- κ B 作用于肝 Kupffer 细胞, 从而刺激细胞因子的产生. 研究表明 SAP 时肝组织产生细胞因子并介导肝损伤. 研究进一步证实, 正常肝组织内很少见 NF- κ B 活化, AP 肝组织内 NF- κ B 活化, 活化的 NF- κ B 主要位于肝细胞核内. 研究结果还表明, 给予 NF- κ B 抑制剂吡咯烷二硫代氨基甲酸盐 (pyrrolidine dithiocarbamate, PDTC) 预处理后, 再制备 SAP 模型, 大鼠的谷草转氨酶 (AST) 明显降低, 说明抑制 NF- κ B 活化可降低 AST 水平, 对肝损伤具有保护作用. Gray *et al*^[34] 构建表达 photinus 萤光素酶的转基因鼠模型, 该酶受到依赖于 NF- κ B 启动子的调控, 可以间接反映 NF- κ B 的活性, 用缺乏胆碱而辅加乙硫氨酸 (CDE) 饮食诱导转基因鼠 AP 后, 测定活体和胰、肝、肺组织匀浆的萤光素酶活性, 结果发现在 CDE 饮食 48 h 和 60 h 后活体动物上腹部萤光素酶活性明显升高, 60 h 和 72 h 可观察到胸腔萤光素酶活性明显升高; 胰、肝、肺组织匀浆的萤光素酶活性在 48 h 和 60 h 后均明显升高, 支气管肺泡灌洗液中总的有核细胞数在 72 h 明显增多, 表明肝脏通过激活 NF- κ B 活性在 AP 的 SIRS 中发挥重要作用. Folch-Puy *et al*^[35] 用胰腺相关蛋白 (PAP) 腔静脉注射诱导大鼠胰腺炎肺损伤, 对照牛磺胆酸钠诱导大鼠胰腺炎, 3 h 后检测肝肺的 TNF- α 、P-选择素、热休克蛋白 (HSP-70) 的 mRNA 表达和细胞外超氧化歧化酶 (EC-SOD) 水平. 发现肺内 P-选择素高表达, 坏死渗出、氧化反应明显. 血清 TNF- α 水平增高, TNF- α mRNA 在肝过度表达伴随 NF- κ B 的激活, 原位杂交显示 TNF- α 过度表达定位于肝细胞. 由 PAP 诱导的肺损伤能被抗 TNF- α 抗体抑制, 表明

PAP对胰腺炎的肺损伤是通过激活肝细胞TNF- α 的表达和TNF- α 释放入血液循环后作用于肺,激活机体其他炎症细胞释放而形成的。

3.2.3 NF- κ B与AP相关肠黏膜损伤 SIRS的发生与感染密切相关,虽然AP感染不是产生SIRS的首发因素,但对SIRS的发展却起着推波助澜的作用,AP患者SIRS伴有感染者的死亡率高于不伴感染者。Kazantsev *et al*^[36]曾在16条犬中利用标记pUC4K质粒的大肠杆菌研究坏死型胰腺炎时细菌的移位及感染源,提出肠道是胰腺感染的发源地,且AP时肠黏膜的缺血性损伤将促进细菌移位的发生。Ogawa^[37]认为SAP时可继发肠道屏障功能衰竭,肠腔内细菌及毒素易位至胰腺和其他脏器,导致细菌感染移位,造成第二次打击,并进一步激发SIRS的发生。研究表明,用牛磺胆酸钠诱导的急性坏死型SD大鼠模型NF- κ B于3 h即大量激活,主要位于肠绒毛上皮的细胞核靠近肠绒毛顶端的单核细胞,并介导炎症反应^[28]。NF- κ B一方面加重肠道屏障功能衰竭,另一方面则促使SIRS不断扩大。

3.3 NF- κ B的网络调节 目前AP的确切发病机制仍未完全阐明,自身消化学说、细菌移位和继发感染-第二次打击学说、微循环障碍学说、白细胞过度激活学说、细胞因子和炎症递质学说以及免疫机制、细胞凋亡和氧自由基学说等均在某个侧面对AP的发病机制进行了阐述,而各学说都承认NF- κ B具有细胞信号传导的作用。NF- κ B作为一种转录因子是影响细胞因子产生的重要调节剂。在体内,NF- κ B的活化过程受到精细调控。Kunsch *et al*^[38]发现,不同的 κ B位点与不同的NF- κ B间具有不同的亲和力。Lin *et al*^[39]证实,不同的NF- κ B与同一 κ B位点结合后激活转录的能力也不同。Yeger-Lotem *et al*^[40]认为蛋白间的作用(protein-protein interaction, PPIs)和基因转录调节(transcription-regulation interaction, TRI)是细胞内网络修饰的两大方式,NF- κ B的激活物通过PPIs构成的网络,而NF- κ B通过TRI又可再次作用于其激活物,构成一个更庞大的网络,而NF- κ B就处于转录调节环节上,发挥重要作用。

总之,细胞因子网络的失衡在AP的发生占有极其重要的地位,ARDS、MODS与细胞因子等炎症递质的高表达之间存在明显的关系。NF- κ B可在转录水平上调控这些炎症递质的基因表达,并在细胞因子瀑布样级联反应中起着中心作用。一项前瞻性的临床研究结合体外实验也表明,外周血单核细胞NF- κ B激活的患者,其并发症的风险显著提高,并与NF- κ B的激活程度相关^[41]。从理论上讲,如果能有效拮抗NF- κ B的活化,则可起到以一当十,事半功倍的抗炎效果。因此将NF- κ B作为研究AP发病机制及调节器官功能的方向,选用特异性的NF- κ B抑制剂,截断NF- κ B激活的信号转导途径从而拮抗SIRS的发生发展,有可能成为今后治疗AP的重要手段之一^[42]。

4 参考文献

- Mercurio F, Manning AM. Multiple signals converging on NF- κ B. *Curr Opin Cell Biol* 1999;11:226-232
- Neurath MF, Becker C, Barbuiescu K. Role of NF- κ B in immune and inflammatory responses in the gut. *Gut* 1998;43:856-860
- Chen X, Ji B, Han B, Ernst SA, Simeone D, Logsdon CD. NF- κ B activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. *Gastroenterology* 2002;122:448-457
- Siebenlist U, Franzoso G, Brown K. Structure, regulation and function of NF- κ B. *Annu Rev Cell Biol* 1994;10:405-455
- Chapman NR, Perkins ND. Inhibition of the RelA(p65) NF- κ B subunit by Egr-1. *J Biol Chem* 2000;275:4719-4725
- 朱斌, 孙家邦. 核因子- κ B及炎症递质与急性胰腺炎. *中华肝胆外科杂志* 2002;8:126-128
- Mercurio F, Manning AM. NF- κ B as a primary regulator of the stress response. *Oncogene* 1999;18:6163-6171
- Delfino F, Walker WH. Hormonal regulation of the NF- κ B signaling pathway. *Mol Cell Endocrinol* 1999;157:1-9
- Liu HS, Pan CE, Liu QG, Yang W, Liu XM. Effect of NF- κ B and p38 MAPK in activated monocytes/macrophages on pro-inflammatory cytokines of rats with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003;9:2513-2518
- Chen CC, Wang JK. p38 but not p44/42 mitogen-activated protein kinase is required for nitric oxide synthase induction mediated by lipopolysaccharide in RAW 264.7 macrophages. *Mol Pharmacol* 1999;55:481-488
- Murr MM, Yang J, Fier A, Gallagher SF, Carter G, Gower WR Jr, Norman JG. Regulation of Kupffer cell TNF gene expression during experimental acute pancreatitis: the role of p38-MAPK, ERK1/2, SAPK/JNK, and NF- κ B. *J Gastrointest Surg* 2003;7:20-25
- Nishimune H, Vasseur S, Wiese S, Birling MC, Holtmann B, Sendtner M, Iovanna JL, Henderson CE. Reg2 is a motoneuron neurotrophic factor and a signalling intermediate in the CNTF survival pathway. *Nat Cell Biol* 2000;2:906-914
- Hietaranta A, Mustonen H, Puolakkainen P, Haapiainen R, Kempainen E. Proinflammatory effects of pancreatic elastase are mediated through TLR4 and NF- κ B. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:192-196
- Masamune A, Sakai Y, Yoshida M, Satoh A, Satoh K, Shimosegawa T. Lysophosphatidylcholine activates transcription factor NF- κ B and AP-1 in AR42J cells. *Dig Dis Sci* 2001;46:1871-1881
- Hoffmann A, Levchenko A, Scott ML, Baltimore D. The IkappaB-NF- κ B signaling module: temporal control and selective gene activation. *Science* 2002;298:1241-1245
- 夏时海, 赵晓晏, 郭萍. 急性胰腺炎促炎细胞因子和抗炎细胞因子的动态变化及其作用. *临床消化病杂志* 2001;13:51-53
- Abraham E. NF- κ B activation. *Crit Care Med* 2000;28:N100-104
- Krappmann D, Wegener E, Sunami Y, Esen M, Thiel A, Mordmuller B, Scheidereit C. The IkappaB kinase complex and NF- κ B act as master regulators of lipopolysaccharide-induced gene expression and control subordinate activation of AP-1. *Mol Cell Biol* 2004;24:6488-6500
- Fujioka S, Niu J, Schmidt C, Sclabas GM, Peng B, Uwagawa T, Li Z, Evans DB, Abbruzzese JL, Chiao PJ. NF- κ B and AP-1 connection: Mechanism of NF- κ B-dependent Regulation of AP-1. *Mol Cell Biol* 2004;24:7806-7819
- Altavilla D, Famulari C, Passaniti M, Galeano M, Macri A, Seminara P, Minutoli L, Marini H, Calo M, Venuti FS, Esposito M, Squadrito F. Attenuated cerulein-induced pancreatitis in nuclear factor-kappaB-deficient mice. *Lab Invest* 2003;83:1723-1732
- Grewal HP, Kotb M, el Din AM, Ohman M, Salem A, Gaber L, Gaber AO. Induction of tumor necrosis factor in severe acute pancreatitis and its subsequent reduction after hepatic passage. *Surgery* 1994;115:213-221
- Norman JG, Fink GW, Denham W, Yang J, Carter G, Sexton C, Falkner J, Gower WR, Franz MG. Tissue specific cytokine production during experimental acute pancreatitis. Aprobable

- mechanism for distant organ dysfunction. *Dig Dis Sci* 1997; 42:1783-1788
- 23 Gukovsky I, Gukovskaya AS, Blinman TA, Zaninovic V, Pandolfi SJ. Early NF κ B activation is associated with hormone-induced pancreatitis. *Am J Physiol* 1998;275:1402-1414
 - 24 Ethridge RT, Hashimoto K, Chung DH, Ehlers RA, Rajaraman S, Evers BM. Selective inhibition of NF- κ B attenuates the severity of cerulein induced acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2002;195:497-505
 - 25 Han SJ, Ko HM, Choi JH, Seo KH, Lee HS, Choi EK, Choi IW, Lee HK, Im SY. Molecular mechanisms for lipopolysaccharide-induced biphasic activation of nuclear factor-kappa B (NF-kappa B). *J Biol Chem* 2002;277:44715-44721
 - 26 纪龙, 徐家裕, 袁耀宗, 章永平, 翟祖康, 涂水平. 核因子- κ B 在重症急性胰腺炎肺损伤发病机制中的作用. *胰腺病学* 2001;1:11-14
 - 27 袁耀宗, 纪龙, 朱颖, 翟祖康, 章永平, 徐家裕. 核因子- κ B 在重症急性胰腺炎肝损伤中的作用研究. *上海医学* 2002;25:172-175
 - 28 王兴鹏, 王冰娴, 吴恺, 徐选福, 谢传高, 徐敏. 急性坏死性胰腺炎肠黏膜 NF- κ B 介导的细胞因子过渡表达及生长激素的作用. *中华肝胆外科杂志* 2003;9:45-49
 - 29 Masamune A, Shimosegawa T, Fujita M, Satoh A, Koizumi M, Toyota T. Ascites of severe acute pancreatitis in rats transcriptionally up-regulates expression of interleukin 6 and 8 in vascular endothelium and mononuclear leukocytes. *Dig Dis Sci* 2000;45:429-437
 - 30 Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights. *Chest* 2003;124:2341-2351
 - 31 Jaffray C, Yang J, Carter G, Mendez C, Norman J. Pancreatic elastase activates pulmonary nuclear factor kappaB and inhibitory kappa B, mimicking pancreatitis-associated adult respiratory distress syndrome. *Surgery* 2000;128:225-231
 - 32 朱斌, 孙家邦, 张淑文, 李非, 刘爽, 崔叶青, 孙海晨. NF- κ B 活化及 iNOS 基因表达在急性胰腺炎肺损伤中的作用. *中华肝胆外科杂志* 2004;10:248-251
 - 33 Murr MM, Yang J, Fier A, Kaylor P, Mastorides S, Norman JG. Pancreatic elastase induces liver injury by activating cytokine production with in Kupffer cells via nuclear factor kappaB. *J Gastrointest Surg* 2002;6:474-480
 - 34 Gray KD, Simovic MO, Chapman WC, Blackwell TS, Christman JW, Washington MK, Yull FE, Jaffal N, Jansen ED, Gautman S, Stain SC. Systemic nf kappaB activation in a transgenic mouse model of acute poancreatitis. *Surg Res* 2003; 110:310-314
 - 35 Folch-Puy E, Garcia-Movtero A, Iovanna JL, Dagorn JC, Prats N, Vaccaro MI, Closa D. The pancreatitis-associated protein induces lung inflammation in the rat through activation of TNF alpha expression in hepatocytes. *J Pathol* 2003;199:398-408
 - 36 Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R, Fedorak IJ, Gattuso P, Thompson K, Djuricin G, Prinz RA. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *Am J Surg* 1994;167:201-206
 - 37 Ogawa M. Acute pancreatitis and cytokines: "second attack" by septic complication leads to organ failure. *Pancreas* 1998; 16:312-315
 - 38 Kunsch C, Ruben SM, Rosen CA. Selection of optimal kappa B/Rel DNA-binding motifs: interaction of both subunits of NF-kappa B with DNA is required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 1992;12:4412-4421
 - 39 Lin R, Gewert D, Hiscott J. Differential transcriptional activation in vitro by NF-kappa B/Rel proteins. *J Biol Chem* 1995; 270:3123-3131
 - 40 Yeager-Lotem E, Sattath S, Kashtan N, Itzkovitz S, Milo R, Pinter RY, Alon U, Margalit H. Network motifs in integrated cellular networks of transcription-regulation and protein-protein interaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:5934-5939
 - 41 Satoh A, Masamune A, Kimura K, Kaneko K, Sakai Y, Yamagiwa T, Satoh M, Kikuta K, Asakura T, Shimosegawa T. Nuclear factor kappa B expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2003;26:350-356
 - 42 Pezzilli R, Ceciliato R, Barakat B, Corinaldesi R. Immune-manipulation of the inflammatory response in acute pancreatitis. What can be expected? *JOP* 2004;5:115-121

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

World Journal of Gastroenterology 稿件来源及论文资助情况

随着我国科学研究整体水平的提高, 质量较高的论文逐年增加, 来自名牌大学、研究院所, 特别是具有良好科学记录的实验室、课题组和科学家的论文增长幅度较大. 2003-04-01/2003-10-01 以来《*World Journal of Gastroenterology*, WJG》共收到论文 618 篇, 其中国内论文 501 篇(81.06%), 国际论文 117 篇(18.93%). WJG 2003 年 1-10 期共发表论文 521 篇, 其中文献综述 21 篇, 食管癌 27 篇, 胃癌 54 篇, 肝癌 65 篇, 大肠癌 39 篇, 病毒性肝炎 46 篇, 幽门螺杆菌 20 篇, 基础研究 115 篇, 临床研究 62 篇, 研究快报 62 篇, 病例报告 8 篇, 读者来信 2 篇. 发表国内论文 450 篇(86.37%), 发表国际论文 71 篇(13.62%). 作者共 2949 人, 国际作者占 14.41%, 国内作者占 85.90%. 发表论文分布 34 个国家和地区, 包括阿根廷、澳大利亚、巴基斯坦、巴西、比利时、波兰、丹麦、德国、法国、芬兰、韩国、荷兰、加拿大、克罗地亚、美国、南非、南斯拉夫、日本、瑞典、瑞士、沙特阿拉伯、泰国、土耳其、西班牙、希腊、新加坡、匈牙利、伊朗、意大利、印度、英国、中国、中国台湾、中国香港. 基金资助论文 292 篇(56.04%), 各项目基金论文共 440 篇(84.45%), 其中国际基金论文 25 篇(4.79%), 国家 973、863、国家自然科学基金资助论文 180 篇(34.54%), 部、省级基金资助论文 235 篇(45.10%). WJG 2002 年共发表论文 226 篇, 分布为 26 个地区, 国内论文占 93.36%, 国际论文占 6.63%, 基金论文占 60.61%. WJG 2001 年共发表论文 173 篇, 分布 20 个地区, 112 个机构, 国际论文占 35%, 基金论文占 55%. WJG 2000 年共发表论文 205 篇, 基金论文占 50%. WJG 1999 年共发表论文 144 篇, 分布 20 个地区, 100 个机构, 国际论文占 23%, 基金论文占 50%. WJG 1998 年共发表论文 183 篇, 11 个地区分布, 国际论文占 9.84%, 基金论文占 59.56%.