

# 急性胰腺炎细胞凋亡的研究进展

张喜平, 刘达人, 田 华

张喜平, 杭州市第一人民医院普通外科 浙江省杭州市 310006  
刘达人, 田华, 浙江大学附属第二医院普通外科 浙江省杭州市 310008  
浙江省医药卫生科技计划项目资助课题, No. 2003B134  
浙江省中医药卫生科技计划项目资助课题, No. 2003C130  
杭州市重大科技发展计划项目资助课题, No. 2003123B19  
杭州市医药卫生重点科技计划项目资助课题, No. 2003A004  
通讯作者: 张喜平, 310006, 浙江省杭州市浣纱路 261 号, 杭州市第一人民医院普外科. zxp99688@sina.com  
电话: 0571-87065701  
收稿日期: 2005-04-04 接受日期: 2005-04-09

## 摘要

细胞凋亡又称程序性细胞死亡, 是细胞由一系列基因调节控制的自主性的有序死亡. 细胞凋亡的形态学上主要表现为细胞皱缩、染色质浓染和出现凋亡小体. 凋亡小体具有完整的膜结构, 内含部分细胞质、细胞器和破碎的细胞核成分, 形成的凋亡小体由邻近的正常细胞和吞噬细胞清除, 其内容物不会因外泄而引起炎症反应. 急性胰腺炎与细胞凋亡关系方面的研究起步较晚, 许多机制未能完全阐明, 本文针对急性胰腺炎细胞凋亡和调控的研究进展进行综述.

张喜平, 刘达人, 田华. 急性胰腺炎细胞凋亡的研究进展. 世界华人消化杂志 2005;13(11):1340-1343  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1340.asp>

## 0 引言

近年来的研究已证实细胞凋亡(apoptosis, AP0)参与了急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的病理生理过程. 细胞凋亡是指细胞接受某种信号或受到某些因素刺激后为了维持内环境稳定而发生的一种主动性消亡过程, 属于细胞的自杀性死亡. 细胞凋亡又可称之为程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD), 因他常涉及一系列的基因激活、表达以及调控等作用. 1995 年 Kaiser *et al*<sup>[1]</sup>首先通过五种不同方式诱导急性胰腺炎模型进行观察发现胰腺炎症状的严重程度与胰腺细胞的凋亡发生率呈负性相关, 此后细胞凋亡成为 AP 研究的热点领域. 细胞凋亡与坏死有着本质的区别<sup>[2]</sup>. 其形态学特点为<sup>[1]</sup>: 细胞膜完整, 体积缩小<sup>[2]</sup>; 核染色质浓缩聚边, 断裂<sup>[3]</sup>; 细胞膜出泡, 其中包裹有部分细胞器, 有或没有核碎片, 形成凋亡小体<sup>[4]</sup>; 凋亡小体被吞噬细胞或其他细胞吞噬, 不引起炎症反应.

近年研究还认为细胞凋亡参与 AP 的发病机制有两种: 一种是受基因调控, 另一种是受非基因调控, 基因调控又分为直接调控和间接调控, 但具体的调控机制尚未阐明. 研究 AP 细胞凋亡的调控机制, 对进一步阐明急性坏死性胰腺炎(acute necrosis pancreatitis, ANP)及多脏器功能不全综合征(multiorgan dysfunction

syndrome, MODS)的机制具有重要意义.

## 1 急性胰腺炎时胰腺腺泡细胞凋亡的研究

1995 年 Kaiser *et al*<sup>[1]</sup>用不同方法诱导了 4 种大鼠的 ANP 模型和 1 种 AEP 模型, 在每一种 ANP 模型中都出现了大量的坏死胰腺细胞, 却很少有凋亡细胞; 而水肿型胰腺炎仅有少量坏死细胞, 却有大量凋亡细胞. 从而认为水肿型胰腺炎未向坏死型发展可能是由于凋亡细胞对腺泡细胞具有保护作用, 提出胰腺炎症的严重程度与胰腺细胞的凋亡发生率呈负相关. Bhatia *et al*<sup>[3]</sup>用 1- 氰 2- 羟基- 丁烯 CHB 诱导大鼠胰腺腺泡细胞凋亡, 然后在不同的时间间隔诱发胰腺炎, 结果动物的胰腺炎病变严重程度有明显的差别, 最明显的效果见于在胰腺腺泡细胞凋亡发生不可逆阶段(即凋亡小体出现后)诱发的动物胰腺炎病情较轻; 而在凋亡小体出现前(即可逆阶段)诱发的动物胰腺炎病情较重; 胰腺腺泡细胞被清除后再诱发的动物胰腺炎中则见不到炎症减轻的效果. Saluja *et al*<sup>[4]</sup>用缺乏胆碱的饲料诱发小鼠水肿型胰腺炎, 然后用含胆碱的饲料使其胰腺炎得以恢复, 从而诱导胰腺腺泡细胞的凋亡, 再向小鼠腹腔内注入大剂量的蛙皮素诱发 AP, 与对照组相比胰腺坏死程度明显减轻, 但过度诱导凋亡会加重胰腺的损害. He *et al*<sup>[5]</sup>还采用细针穿刺的方法证实了水肿性胰腺炎患者胰腺腺泡细胞发生凋亡. 这些研究说明只有在胰腺腺泡细胞凋亡的不可逆阶段诱发胰腺炎才能达到减轻胰腺炎病情的最佳效果, 在某些阶段二者可以互相转化, 已经进入凋亡途径的胰腺腺泡细胞在可逆阶段有可能会转为细胞坏死而加重病情.

## 2 急性胰腺炎细胞凋亡与调控的研究

### 2.1 腺泡细胞的基因调控

2.1.1 直接基因调控 (1) *bcl-2*: *bcl-2* 是从与滤泡性淋巴瘤相关的 t(14:18) 染色体易位的断裂点克隆到的一种基因, *Bcl-2* 蛋白位于线粒体内膜、核膜和内质网的膜性部分. *bcl-2* 基因家族的一些基因如 *bcl-X*、*mcl-1*、*ced-9* 对细胞凋亡有抑制作用; 而另一些基因如 *bax*、*bak*、*bad* 对细胞凋亡则有促进作用<sup>[6]</sup>. *bax* 和 *bcl-2* 是细胞凋亡调控系统两个重要成分, 当 *bax* 形成二聚体时便会诱导细胞凋亡; 随着 *bcl-2* 表达的增强, 越来越多的 *bax* 二聚体将分开, 与 *bcl-2* 结合成比 *bax* 二聚体更稳定的 *bax-bcl-2* 异源二聚体, 从而抑制了 *bax* 二聚体的促凋亡作用<sup>[7]</sup>. 正常胰腺组织中未见 *bcl-2* 基因的表达<sup>[8]</sup>.

Gomez *et al*<sup>[9]</sup>在蛙皮素诱导的大鼠 AP 模型研究中, 用免疫组化方法确定细胞凋亡, 用 Northern 印迹法分析凋亡相关基因, 结果显示胰腺细胞的 *bcl-X*、*bax*、*p53* mRNA 水平在 AP 时短暂显著升高, 以上实验均提示 *bax* 和 *bcl-X* 有促进细胞凋亡的作用. (2) Fas/FasL 系统: Fas/FasL 系统参与外周 T 淋巴细胞克隆的清除和活化的 T 淋巴细胞的凋亡, 具有免疫下调的作用<sup>[10]</sup>, 在重症胰腺炎中通过 Fas/FasL 系统促进 T 淋巴细胞凋亡引起 CD4<sup>+</sup>T 细胞水平的降低导致免疫功能的损害<sup>[11]</sup>. 在小鼠胰胆管结扎诱导 AP 后胰腺细胞 FasL mRNA 表达显著升高, 参与胰腺细胞的凋亡, FasL mRNA 表达水平与 AP 的病情呈负相关<sup>[12]</sup>, FasL 的表达缺失导致巨噬细胞的增生和重症 AP 的发生. 因此 Fas/FasL 系统的变化与 AP 的病程进展有明显的相关性, 在 AP 后期, Fas/FasL 系统诱导的细胞凋亡也参与了胰腺实质细胞的修复. (3) *p53* 基因: 正常 *p53* (野生型 *p53*) 基因使细胞凋亡抑制基因及蛋白表达降低, 从而促使细胞凋亡. *p53* 的生物化学功能是一种转录因子, 在细胞的 G<sub>1</sub> 期监视细胞基因组的完整性. 当 DNA 损伤时, *p53* 的 N 末端会因磷酸化而影响其和 DNA 结合的能力<sup>[13]</sup>与之结合, 直到损坏的 DNA 得到修复. 如果修复失败, 便能有效的诱发细胞凋亡. 一些实验证明 *p53* 通过上调靶基因 *bax*, 抑制 *bcl-2* 基因, 调控细胞凋亡<sup>[14]</sup>. Masamune *et al*<sup>[15]</sup>发现溶血磷脂酰胆碱可诱导胰腺腺泡细胞株 AR4-2J 细胞表达野生型 *p53* mRNA, 引发细胞凋亡, 在 10-25 mmol/L 范围内呈剂量依赖关系, 当剂量  $\geq 50$  mM 时则引起细胞裂解, 细胞株的凋亡不能被蛋白激酶 C 和 Caspase 抑制剂所抑制. (4) 还有研究显示 Caspase 家族<sup>[16-17]</sup>、胰腺炎相关蛋白<sup>[18]</sup>等也参与了细胞凋亡的调控.

2.1.2 间接基因调控 (1) 肿瘤坏死因子 (TNF): TNF 主要分为由活化 T 细胞产生的 TNF- $\beta$  和活化单核细胞产生的 TNF- $\alpha$ , 后者是参与炎症反应的重要因子. TNF- $\alpha$  参与 AP 的炎症反应主要是通过增加毛细血管通透性, 并导致局部缺血和血栓形成; 诱发 IL-1、IL-6、IL-8 等并继发生成炎症递质如血小板活化因子、前列腺素、一氧化氮 (NO) 和白三烯等, 从而引起一系列连锁反应, 加重了细胞损伤<sup>[19]</sup>. 其在 AP 中的作用还可能通过诱导胰腺腺泡细胞凋亡而实现的, 机制可能是 TNF- $\alpha$  激活 T 细胞表达 FasL, FasL 再与靶细胞结合促使其发生细胞凋亡, 这个过程与单纯坏死明显不同. Yasuda *et al*<sup>[12]</sup>在 AP 小鼠胰腺组织上测到 TNF- $\alpha$  mRNA 的表达, 认为 TNF- $\alpha$  可通过诱导胰腺腺泡细胞凋亡, 改善预后. (2) IL-1: IL-1 是一种由胰腺产生的前炎症细胞因子, Fink *et al*<sup>[20]</sup>曾在诱导胰腺炎模型前给予 IL-1 受体拮抗剂进行干预, 结果发现阻断 IL-1 受体 (IL-1R) 能显著降低胰淀粉酶的释放和胰腺组织的坏死, 且呈剂量依赖关系. Norman *et al*<sup>[21]</sup>则进一步利用基因工程技术证实, 不管是 IL-1R 基因缺

乏或是经药物阻断 IL-1R 都能显著减少胰酶的释放和减轻胰腺的空泡形成、水肿、坏死和炎症, 且动物的生存率也得以提高. IL-6 主要由单核细胞在 IL-1、TNF 等诱导下产生. 它有强烈致炎活性, 可直接作用于血管内皮细胞, 使其通透性增加, 导致大量炎性渗出, 可与 TNF- $\alpha$  等协同, 构成炎症递质网络, 血清 IL-6 的水平可以反映 AP 的严重程度<sup>[22-24]</sup>. 可以推测 IL-1R 的激活虽然不是胰腺炎发生的必须因素, 但对胰腺炎时胰腺的炎症、损伤即胰腺炎的发展可能具有一定影响. (3) 一氧化氮: 是近年来发现的一种新的细胞信使, 其结构简单、半衰期短、化学性质活泼, 广泛存在于生物体内各组织器官, 由血管内皮细胞产生并释放, 参与机体内多种病理生理过程. 许多研究显示, 一氧化氮在 AP 或是重症 AP 的病程中起保护作用. Molero *et al*<sup>[25]</sup>研究一氧化氮与 AP 的关系时, 发现一氧化氮合成酶抑制剂 (L-NAME) 能增加淀粉酶、脂肪酶和髓过氧化物酶活性, 加重胰腺组织损害. 同样 Werner *et al*<sup>[26]</sup>在雨蛙肽诱导的 AP 动物模型中也观察到一氧化氮供体可减少胰腺组织白细胞浸润, 提高组织氧饱和度, 而一氧化氮合成酶抑制剂则产生相反的影响. Konturek *et al*<sup>[27]</sup>通过静脉输入蛙皮素法制成急性水肿型胰腺炎, Dobosz *et al*<sup>[28]</sup>利用向胰胆管内注射牛磺胆酸钠制成重症急性胰腺炎, 均证明以 L-精氨酸阻断内源性一氧化氮后胰腺损伤显著加重, 并伴随胰腺血流量明显下降. 一些学者还认为, 一氧化氮可介导细胞凋亡, 应用抑制一氧化氮产生的放线菌素 D、环己酰亚胺和一氧化氮合成酶抑制剂明显抑制胰腺腺泡细胞的凋亡, 且研究还提示 TNF- $\alpha$  最初也是促使 IL-1 产生大量的一氧化氮, 而致使胰腺细胞凋亡, 但是体机制尚未阐明.

2.2 导管上皮细胞的基因调控 Wada *et al*<sup>[29]</sup>对结扎了胆胰共同通道的大鼠 AP 模型进行研究发现随着时间的推移, 胰腺导管上皮细胞增殖明显、凋亡很少, 形成 AP 后期特征之一: 导管管状复合体, 后者有腺泡细胞的某些特点和功能, 内含一些酶原与颗粒, 随之, 胰腺炎病情逐渐好转. 他们还对 *bcl-2* 和增殖细胞核抗原 (PCNA) 进行检测, 结果显示在结扎了胆胰共同通道的大鼠 AP 模型中, 胰腺导管上皮细胞的 *bcl-2* 表达在第 4、5 d 高于对照组 2-5 倍.

2.3 非基因调控 尽管有关蛋白和 RNA 合成抑制剂抑制细胞凋亡的有关研究已证实, 蛋白大分子合成是细胞凋亡的另一重要生化特征, 同时证实细胞凋亡是一种由内在基因编码调控的细胞死亡方式, 但是一些损伤因子直接或间接损伤 DNA 也能致细胞凋亡, 如缺血再灌注 (I/R) 等. 这些现象表明细胞凋亡除受基因调控外还受非基因调控. Fujimoto *et al*<sup>[30]</sup>应用选择性鼠胰尾部 I/R 的实验模型, 用 DNA 凝胶电泳方法观察细胞凋亡情况. 结果 I/R 后 48 h 发现胰腺细胞凋亡的典型 DNA 梯形图谱. 该实验表明缺血再灌注可诱导胰腺细胞凋亡. Kimura *et al*<sup>[31]</sup>以 TUNEL 法研究在肾上腺切除的鼠的胰腺可见胰腺细胞大量凋亡, 凋

亡指数(AI)随时间而急剧增加,给予肾上腺切除术鼠和假手术鼠均注雨蛙胶诱导胰腺炎,结果以TUNEL法检测肾上腺切除术鼠胰腺细胞AI值明显高于假手术鼠。

在AP病程中,因黄嘌呤氧化酶作用于次黄嘌呤以及通过吞噬细胞的呼吸爆发途径、磷脂-花生四烯酸途径和线粒体及微粒体途径产生了大量氧自由基(oxygen free radical, OFR)。OFR是胰腺炎病因之一,并影响其病程发展及预后。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)是OFR的特异性清除酶,可转化 $O_2^{\cdot-}$ 为 $H_2O_2$ ,后者在过氧化酶作用下还原为 $H_2O$ ,缺氧时从线粒体呼吸链中泄漏的OFR基增多导致大量的SOD过度消耗,使血浆中SOD活性下降<sup>[32]</sup>。OFR还可通过促进内皮素(ET)的mRNA或ET基因表达,使ET的合成或释放增加<sup>[33]</sup>,可能是加剧胰腺缺血、缺氧恶性循环与发生、发展的关键。刘建生*et al*<sup>[34]</sup>研究表明,AP时血浆中SOD含量降低,间接证明AP过程中产生大量OFR。减少并清除OFR,有助于减轻AP时胰组织损伤及阻断其向坏死型胰腺发展。有研究表明,硝普钠(SNP)通过提供外源性一氧化氮可以改善胰腺血液循环,从而减轻胰腺缺血缺氧环境,使SOD活性升高,胰腺的病损减轻<sup>[35]</sup>。提示外源性一氧化氮作为OFR的清除剂,可阻止中性粒细胞过氧化作用,减少OFR的作用,从而对AP起保护作用。

此外,近年来核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)在AP发病机制中的作用成为一个新的研究热点,是否参与胰腺炎时的细胞凋亡值得关注。NF- $\kappa$ B是普遍存在于细胞质中的具有基因转录调节作用的蛋白质因子,是转录调节蛋白Rel家族成员之一,参与多种炎症细胞因子基因表达的调控,是AP发病机制中的早期分子事件<sup>[36]</sup>。研究如何抑制NF- $\kappa$ B的激活,减少促炎基因的表达,从而减轻组织损伤和炎症反应,在AP的治疗上具有重要的意义。在正常生理情况下,NF- $\kappa$ B以二聚体的无活性形式存在于胞质内,并与NF- $\kappa$ B的抑制分子(inhibitory $\kappa$ B, I $\kappa$ B)非共价结合形成三聚体而无法进入细胞核发挥作用。当机体细胞在氧自由基水平升高<sup>[37]</sup>、缺血-再灌注损伤、内毒素血症<sup>[38]</sup>等应激状态下,I $\kappa$ B受I $\kappa$ B激酶作用磷酸化降解而使NF- $\kappa$ B活化进入细胞核,活化的NF- $\kappa$ B结合于特异的DNA位点从而启动促炎症分子基因的转录,引起TNF- $\alpha$ 、IL-6mRNA等的强烈表达,产生大量的炎症细胞因子,促发炎症递质的“瀑布样级联反应”,加速SAP病情演变,出现多系统功能损伤。因此抑制NF- $\kappa$ B的激活可能是阻止SAP病情发生发展的重要环节。过度活化的粒细胞及其分泌的炎症递质在AP病程中起着关键性的作用。他可以通过“扳机样作用”触发炎症递质的“瀑布样级联反应”而使得AP炎症不断扩散、恶化。有学者<sup>[39]</sup>研究了NF- $\kappa$ B活化在大鼠ANP肺损伤中的作用和NF- $\kappa$ B抑制剂二硫代氨基甲酸吡咯烷(PDTC)的作用,认为NF- $\kappa$ B活化在ANP肺损伤发病机制中起作用,抑制NF- $\kappa$ B活化可改善大鼠ANP肺损伤。

裴红红*et al*通过大鼠的动物实验发现NF- $\kappa$ B参与了水肿性和坏死性胰腺炎的发病,水肿型胰腺炎较坏死性胰腺炎NF- $\kappa$ B表达强度明显减弱,认为可能是由于水肿型胰腺炎时存在着细胞凋亡的保护机制所引起<sup>[40-41]</sup>。但是,NF- $\kappa$ B作为一个重要的凋亡调节因子,在AP中的作用尚未见到正式报道,笔者正在进行有关NF- $\kappa$ B与AP中细胞凋亡关系的实验研究,有望发现其中的一些奥秘。

迄今为止AP的确切发病机制尚未完全清楚,一些研究提示胰腺腺泡细胞发生凋亡可减轻AP的严重程度<sup>[42-43]</sup>,这为研究AP的发病机制和治疗提供了新的研究思路。

### 3 参考文献

- Kaiser AM, Saluja AK, Sengupta A, Saluja M, Steer ML. Relationship between severity, necrosis, and apoptosis in five models of experimental acute pancreatitis. *Am J Physiol* 1995; 269(5 Pt 1):1295-1304
- Samuilov VD, Oleskin AV, Lagunova EM. Programmed cell death. *Biochemistry (Mosc)* 2000;65:873-887
- Bhatia M, Wallig MA, Hofbauer B, Lee HS, Frossard JL, Steer ML, Saluja AK. Induction of apoptosis in pancreatic acinar cells reduces the severity of acute pancreatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;246:476-483
- Saluja A, Hofbauer B, Yamaguchi Y, Yamanaka K, Steer M. Induction of apoptosis reduces the severity of caerulein-induced pancreatitis in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 220:875-878
- He ZL, Podkietnova I, Alho H, Sand J, Nordback I. Apoptosis in acute pancreatitis. *Ann Chir Gynaecol* 2000;89:65-67
- 袁耀宗, 龚自华, 楼恺娴, 涂水平, 翟祖康, 徐家裕. 生长抑素及 Octreotide 对急性胰腺炎胰腺细胞凋亡的作用机制. *中国危重病急救医学* 2000;12:402-405
- 钟荣德, 代伟, 周杰. 生长抑素对重症胰腺炎胰腺细胞凋亡的影响. *广东医学* 2004;25:138-140
- Krajewski S, Krajewska M, Shabaik A, Miyashita T, Wang HG, Reed JC. Immunohistochemical determination of in vivo distribution of Bax, a dominant inhibitor of Bcl-2. *Am J Pathol* 1995;145:1323-1336
- Gomez G, Lee HM, He Q, Englander EW, Uchida T, Greeley GH Jr. Acute pancreatitis signals activation of apoptosis-associated and survival genes in mice. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226:692-700
- Nakazawa T, Agematsu K, Yabuhara A. Later development of Fas ligand-mediated cytotoxicity as compared with granule-mediated cytotoxicity during the maturation of natural killer cells. *Immunology* 1997;92:180-187
- Uehara S, Gothoh K, Handa H, Tomita H, Tomita Y. Immune function in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:363-370
- Yasuda H, Kataoka K, Ichimura H, Mitsuyoshi M, Iida T, Kita M, Imanishi J. Cytokine expression and induction of acinar cell apoptosis after pancreatic duct ligation in mice. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:637-644
- Wada M, Doi R, Hosotani R, Lee JU, Imamura M. Apoptosis of acinar cells in rat pancreatic duct ligation. *J Gastroenterol* 1995;30:813-814
- Schuler M, Green DR. Mechanisms of p53-dependent apoptosis. *Biochem Soc Trans* 2001;29(Pt 6):684-688
- Masamune A, Sakai Y, Satoh A, Fujita M, Yoshida M, Shimosegawa T. Lysophosphatidylcholine induces apoptosis in AR42J cells. *Pancreas* 2001;22:75-83
- Norman J, Yang J, Fink G, Carter G, Ku G, Denham W, Livingston D. Severity and mortality of experimental pancreatitis are dependent on interleukin-1 converting enzyme (ICE). *J Interferon Cytokine Res* 1997;17:113-118

- 17 Yang J, Fier A, Carter Y, Liu G, Epling-Burnette PK, Bai F, Loughran TP Jr, Mastorides S, Norman JG, Murr MM. Liver injury during acute pancreatitis: the role of pancreatitis-associated ascitic fluid (PAAF), p38-MAPK, and caspase-3 in inducing hepatocyte apoptosis. *J Gastrointest Surg* 2003;7:200-207
- 18 Ortiz EM, Dusetti NJ, Vasseur S, Malka D, Bodeker H, Dagorn JC, Iovanna JL. The pancreatitis-associated protein is induced by free radicals in AR4-2J cells and confers cell resistance to apoptosis. *Gastroenterology* 1998;114:808-816
- 19 Hughes CB, Gaber LW, Mohey el-Din AB, Grewal HP, Kotb M, Mann L, Gaber AO. Inhibition of TNF alpha improves survival in an experimental model of acute pancreatitis. *Am Surg* 1996;62:8-13
- 20 Fink G, Yang J, Carter G, Norman J. Acute pancreatitis-induced enzyme release and necrosis are attenuated by IL-1 antagonism through an indirect mechanism. *J Surg Res* 1997;67:94-97
- 21 Norman JG, Fink G, Franz M, Guffey J, Carter G, Davison B, Sexton C, Glaccum M. Active interleukin-1 receptor required for maximal progression of acute pancreatitis. *Ann Surg* 1996;223:163-169
- 22 Kusske AM, Rongione AJ, Reber HA. Cytokines and acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1996;110:639-642
- 23 Inagaki T, Hoshino M, Hayakawa T, Ohara H, Yamada T, Yamada H, Iida M, Nakazawa T, Ogasawara T, Uchida A, Hasegawa C, Miyaji M, Takeuchi T. Interleukin-6 is a useful marker for early prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 1997;14:1-8
- 24 郝建宇, 王世鑫, 关玉盘, 杨昭徐. 大鼠急性胰腺炎模型中血清白介素-6及白介素-8的变化. *中华消化杂志* 2000;20:68-69
- 25 Molero X, Guarner F, Salas A, Mourelle M, Puig V, Malagelada JR. Nitric oxide modulates pancreatic basal secretion and response to cerulein in the rat: effects in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1995;108:1855-1862
- 26 Werner J, Fernandez-del Castillo C, Rivera JA, et al. On the protective mechanisms of nitric oxide in acute pancreatitis. *Gut* 1998;43:401-407
- 27 Konturek SJ, Szlachcic A, Dembinski A, Warzecha Z, Jaworek J, Stachura J. Nitric oxide in pancreatic secretion and hormone induces pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol* 1994;15:19-28
- 28 Dobosz M, Hac S, Wajda Z. Does nitric oxide protect from microcirculatory disturbances in experimental acute pancreatitis in rats? *Int J Microcirc Clin Exp* 1996;16:221-226
- 29 Wada M, Doi R, Hosotani R, Lee JU, Fujimoto K, Koshiba T, Miyamoto Y, Fukuoka S, Imamura M. Expression of Bcl-2 and PCNA in duct cells after pancreatic duct ligation in rats. *Pancreas* 1997;15:176-182
- 30 Fujimoto K, Hosotani R, Wada M, Lee J, Koshiba T, Miyamoto Y, Doi R, Imamura M. Ischemia-reperfusion injury on the pancreas in rats: identification of acinar cell apoptosis. *J Surg Res* 1997;71:127-136
- 31 Kimura K, Shimosegawa T, Sasano H, Abe R, Satoh A, Masamune A, Koizumi M, Nagura H, Toyota T. Endogenous glucocorticoids decrease the acinar cell sensitivity to apoptosis during cerulein pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 1998;114:372-381
- 32 袁耀宗. 胰腺病学新进展与新技术. 上海: 上海科技文献出版社, 2000:106
- 33 陈元方. 胃肠肽类激素基础与临床. 北京: 北京医科大学和中国协和医科大学联合出版社, 1997:399-422
- 34 刘建生, 卫新革, 付极, 刘进, 袁耀宗, 吴云林. 急性胰腺炎与内皮素、一氧化氮和氧自由基关系研究. *中国医师杂志* 2003;5:28-29
- 35 李淑华, 李晓霞, 初彦辉, 冯芹喜, 胡大鹏, 关利新, 李志强, 胡怀明. 硝普钠对急性胰腺炎大鼠治疗作用初探. *中国病理生理杂志* 2000;16:852-853
- 36 Rakonczay Z Jr, Jarmay K, Kaszaki J, Mandi Y, Duda E, Hegyi P, Boros I, Lonovics J, Takacs T. NF-kappaB activation is detrimental in arginine-induced acute pancreatitis. *Free Radic Biol Med* 2003;34:696-709
- 37 Telek G, Feher J, Jakab F, Claude R. Acute pancreatitis: recent advances in understanding its pathophysiology. *Orv Hetil* 2000;141:267-278
- 38 Hill DB, Barve S, Joshi-Barve S, McClain C. Increased monocyte nuclear factor-kappaB activation and tumor necrosis factor production in alcoholic hepatitis. *J Lab Clin Med* 2000;135:387-395
- 39 左伟. 核因子- $\kappa$ B 活化在大鼠急性坏死性胰腺炎肺损伤中的作用. *实用医学杂志* 2003;19:465-466
- 40 裴红红, 秦兆寅, 杨正安, 封英群. 大鼠急性坏死性胰腺炎时核因子 $\kappa$ B 表达的意义. *中华普通外科杂志* 2002;17:752
- 41 裴红红, 秦兆寅, 杨正安, 封英群. 核因子- $\kappa$ B 在两种实验性胰腺炎时表达的意义. *中国急救医学* 2002;22:72-73
- 42 Hahm KB, Kim JH, You BM. Induction of apoptosis with an extract of *Artemisia asiatica* attenuates the severity of cerulein-induced pancreatitis in rats. *Pancreas* 1998;17:153-157
- 43 Kimura K, Shimosegawa T, Abe R. Low doses of lipopolysaccharide upregulate acinar cell apoptosis in cerulein pancreatitis. *Pancreas* 1998;17:120-126

编辑 徐协群 审读 张海宁