

急性胰腺炎时炎症介质与细胞凋亡关系的研究进展

张喜平, 林 谦

张喜平, 杭州市第一人民医院普外科 浙江省杭州市 310006
林谦, 浙江中医学院 浙江省杭州市 310053
浙江省中医药卫生科技计划项目, NO.2003C130、2004C142
杭州市重大科技发展计划项目, NO.2003123B19
杭州市医药卫生重点项目, NO.2004Z006
浙江省医药卫生科技计划项目, NO.2003B134
杭州市科技计划项目, NO.2005224
杭州市医药卫生科技项目, NO.2003A004
通讯作者: 张喜平, 310006, 浙江省杭州市第一人民医院普外科.
zxp99688@vip.163.com
电话: 0571-87065701
收稿日期: 2005-10-14 接受日期: 2005-10-31

摘要

细胞凋亡是急性胰腺炎时的一个重要病理特征, 可在多脏器中出现, 直接关系到病情的进展变化. 它主要由凋亡相关基因控制, 但也受炎症介质的影响. 我们就急性胰腺炎时主要的炎症介质(如一氧化氮、肿瘤坏死因子 α 、转化生长因子 β 1、白细胞介素10、核转录因子- κ B等) 在参与细胞凋亡作用的方面作一综述.

关键词: 急性胰腺炎; 急性脑损伤; 发病机制

张喜平, 林谦. 急性胰腺炎时炎症介质与细胞凋亡关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2005;13(23):2773-2777
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2773.asp>

0 引言

凋亡(apoptosis)是一种主动的、由内在基因调控的不同于坏死的细胞死亡形式. 细胞凋亡在生命过程中具有重要的生物学意义, 它严格控制着细胞死亡和增殖的平衡. 其形态学表现过程为有完整的细胞膜、细胞体积缩小、胞核固缩、凋亡小体形成, 但线粒体和酶原颗粒完整. 因此, 凋亡与坏死的最大本质区别是前者不引起或很少引起炎症反应.

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见急腹症之一, 根据病情轻重分为急性轻症胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)和重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP); 又根据病理类型可分为急性水肿性胰腺炎(acute edematous pancreatitis, AEP)和急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP). AP多数为自限性疾病, 约15-20%患者的病情可能恶化, 并出现局部并发症或器官衰竭, 最终发展成为SAP. SAP的最终结果总是局部和全身性炎症反应, 这与炎症介质的过度生成有关^[1]. 目前认为MAP之所以发展成为SAP是由于异常激活的胰酶在造成胰腺损伤的同时, 激活了胰腺内及胰腺外的炎症细胞释放炎症介质, 从而形成

SIRS和MOF^[2]. 以往认为急性胰腺炎中细胞的死亡方式是坏死, 近年来发现急性胰腺炎与胰腺腺体细胞凋亡有关^[3-5], 细胞凋亡参与了急性胰腺炎的发病^[6, 7]. 胰腺腺泡细胞的不同死亡方式即细胞凋亡、细胞坏死与胰腺炎的病情轻重有关, 胰腺腺泡细胞凋亡可能是胰腺炎发生后对机体较为有利的一种反应^[8-10]. 同时, 很多研究发现在SAP引起的全身并发症中, 胰腺外脏器官如肝脏、小肠、肾脏、肺、心脏、胸腺等也存在着细胞凋亡, 并且其程度与脏器损伤程度密切相关^[11-16]. 细胞凋亡主要受基因调控, 但在众多研究中也发现AP时细胞损伤释放的一些无机小分子、细胞因子、炎症介质及毒性物质作用均会影响细胞的凋亡. 这些细胞活性分子及一些应激因素参与细胞的凋亡过程, 在引导细胞凋亡的基因调控方面具有重要的意义, 起到间接调控作用, 也是急性胰腺炎时细胞凋亡的重要参与者, 其作用不容忽视. 我们就AP时主要的炎症介质在参与细胞凋亡作用方面作一综述.

1 一氧化氮(nitric oxide, NO)

NO是一种无机小分子化合物, 在人体正常功能调节和许多疾病的发生中起着十分重要的作用, 具有复杂的生物学活性. 催化NO产生的NO合酶广泛存在于哺乳动物的组织和细胞中, 有两种形式: 原生型(cNOS)和诱导型(iNOS). NO对机体的作用具有两面性^[17], cNOS催化生成的小剂量NO常有细胞保护作用, 而iNOS激活生成的大量NO与许多疾病的发生相关^[18]. 从诱导出现ANP后5 min, 就开始持续产生大量的NO, 通过产生过氧化的硝酸盐或其毒性中间产物损伤组织细胞, 加重了胰腺的损伤^[19]. 此外, 过量NO促进了ANP所致的肺损伤^[20], 其诱发产生大量的细胞因子又加重对肾脏的损伤^[21, 22]. 同时, 小剂量NO具有保护作用, Werner *et al*^[23]证实小剂量的NO可改善AP时的微循环障碍, 保护内皮细胞, 维持血管壁的完整性, 增加毛细血管血流, 间接或直接保护胰腺细胞, 提供外源性NO可明显减轻实验性急性胰腺炎的损伤程度, 而阻断内源性NO则显著加重许多损伤因子所致的胰腺损伤^[24].

Fehsel *et al*^[25]通过实验发现外源性NO或由细胞因子、细菌毒素诱导iNOS生成后再合成释放的内源性NO均能有效地诱导胰腺细胞凋亡, 并提出NO能诱导其他多种类型细胞凋亡, 从此人们开始关注NO与细胞凋亡的关系. 许多研究发现急性胰腺炎时血清NO水平

均有不同程度的下降,其下降程度跟病情呈正相关,低水平的NO往往预示着炎症程度重、预后差. Kaneto *et al*^[26]对大鼠胰腺分离出的胰岛B细胞进行研究,发现高浓度NO会出现细胞凋亡. 用升高血清NO的方法常能减轻AP的炎症反应,提高实验对象的生存率. 刘牧林 *et al*^[27]应用外源性NO生成剂及NO抑制剂对ANP小鼠进行实验性治疗,结果发现应用外源性NO生成剂组NO含量较高,平均生存时间长,而用NO抑制剂组NO降低更明显,血清TNF值升高,病理坏死严重,平均生存时间缩短,因此认为NO参与AP的病情调控演变,并且有一定的治疗作用,推测这可能跟NO促进部分胰腺腺泡细胞凋亡,限制了炎症反应的扩大有关. NO能通过一系列途径诱导胰腺细胞凋亡^[28],主要有:(1)通过sGC-cGMP途径调节细胞凋亡,使胰腺微循环改善;(2)通过活性氧中间物(ROI)途径诱导细胞凋亡,抑制中性粒细胞(PMN)在胰腺内积聚;(3)通过破坏能量代谢途径导致细胞凋亡,使感染得以控制;(4)通过基因调控途径调节细胞凋亡与p53表达.

2 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)

TNF- α 是由活化的单核/巨噬细胞分泌的细胞因子,具有多种生物学活性,与胰腺炎症程度密切相关. SAP患者血清TNF- α 较MAP患者高,且两者均较正常对照组明显增高,而治疗后两者均明显下降^[29]. TNF- α 与细胞凋亡的关系密切相关. Bhatia *et al*^[30]在AP大鼠血清和胰腺组织中测到TNF- α 的表达,认为TNF- α 通过诱导胰腺腺泡细胞凋亡,降低AP的严重程度. Yasuda *et al*^[31]在AP小鼠胰腺组织上测到TNF- α mRNA的表达,认为TNF- α 可通过诱导胰腺腺泡细胞凋亡减少消化酶的产生,改善预后,因此起防御作用. 常华 *et al*^[32]对AP胰腺细胞凋亡与TNF- α 之间的关系进行了研究,发现胰腺炎组大鼠术后1 h凋亡细胞进行性增多,6 h后减少,6 h凋亡指数显著高于3 h、12 h, TNF- α 浓度3 h、6 h较1 h明显降低,12 h较6 h明显升高,认为诱导胰腺细胞凋亡是TNF- α 参与AP发病机制的一个重要因素,这种作用与TNF- α 自身的浓度有关. 张永宏 *et al*^[33]认为血清TNF- α 对细胞凋亡调控表现出双面性,即低浓度的TNF- α 能诱导细胞凋亡,促进炎症愈合;而高浓度的TNF- α 则导致胰腺腺泡细胞坏死. Malka *et al*^[34]通过观察不同浓度TNF- α 处理的AR4-2J细胞时发现, TNF- α 在 $>10 \mu\text{g/L}$ 时,才能诱导AR4-2J细胞的凋亡,在 $100 \mu\text{g/L}$ 时,诱导凋亡达到最大程度(40%),在 $10\text{--}100 \mu\text{g/L}$ 范围内其诱导凋亡效应呈时间-剂量依赖性. 胰腺腺泡细胞膜上存在着TNF- α 受体,单核巨噬细胞被激活释放低浓度的TNF- α ,与其受体细胞结合诱导细胞凋亡;大量的TNF- α 进一步激发一系列级联反应,诱导IL-1、IL-6、IL-8等的表达^[33],使细胞因子过度激活引起胰腺

细胞坏死,最终导致胰腺及胰腺外组织的损伤,而在敲除TNF- α 受体的AP动物中观察不到胰腺细胞凋亡^[16]. Kimura *et al*^[9]在蛙皮素诱导的胰腺炎大鼠模型中应用TNF- α 拮抗剂,能抑制胰腺细胞凋亡. TNF- α 亦参与AP时其他脏器的凋亡过程. 张刚 *et al*^[35-37]在ANP引起的肺损伤中发现肺内TNF- α 基因转录表达过度上调,而肺内细胞凋亡指数与TNF- α mRNA水平呈负相关,过度表达的TNF- α 可能使肺内的中性粒细胞凋亡延迟,因而认为TNF- α 的过度生成是中性粒细胞延迟凋亡的部分原因. TNF- α 引起细胞凋亡的机制可能通过激活T细胞表面的FasL配体, FasL配体再与胰腺细胞膜上的TNF- α 受体结合促使细胞凋亡. Satoh *et al*^[38]认为TNF- α 也可通过激活富含脯氨酸的酪氨酸激酶-2途径,引起细胞支架的结构破坏,并可通过蛋白激酶C介导的不同机制触发细胞的死亡信号,达到凋亡的目的.

3 转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)

TGF- β 1是一种调节细胞增殖、分化及细胞间基质表达的一类多功能细胞生长因子,与纤维化关系最为密切. 同时,又可抑制肝细胞、胃肠道上皮细胞等多种细胞的增殖,跟细胞凋亡密切相关,是一种正性细胞凋亡触发因子. 在AP大鼠模型中发现,巨噬细胞诱导产生的TGF- β 1是使AP时肝细胞发生凋亡的重要因素^[39,40]. Takeyama *et al*^[41]研究SAP大鼠时发现肝细胞有凋亡发生, SAP并发的腹水具有诱导肝细胞凋亡的作用,肝细胞凋亡和肝细胞损伤可以被IL-1转化酶抑制剂所缓解,中和转化生长因子 β (TGF- β)可以部分的阻止凋亡的发生,研究人员认为在SAP时肝细胞凋亡的发生与腹水中的TGF- β 有关. 在雨蛙肽诱导的AP大鼠模型中发现TGF- β 1以促进腺泡细胞凋亡的方式来清除受损的腺泡细胞,能减轻AP的炎症反应. 用抑制TGF- β 的方法不仅能减轻其导致的胰腺纤维化,同时也能保护胰腺细胞过多凋亡引起的慢性损伤,说明TGF- β 1又有促进胰腺腺泡细胞凋亡的作用^[42]. TIEG(TGF- β 诱导的早期基因)是一种TGF- β 调控的锌指编码基因,存在于正常人胰腺外分泌导管细胞和腺细胞群,与胰腺炎的凋亡有关^[43]. 研究发现,经TGF- β 处理的胰腺外分泌细胞可见TIEG表达上调且细胞凋亡率增加^[44],说明TGF- β 诱导细胞凋亡的可能机制是诱导TIEG的表达增加. 另外,有学者^[45]提出TGF- β 1虽能诱导胰腺细胞的凋亡,但并不是诱导胰腺细胞凋亡的主要因素,因为在对SAP大鼠的研究中发现TGF- β 1有明显的表达,但其表达的规律与Bax基因蛋白表达的规律不一致. 这可能跟胰腺细胞凋亡的多因素、多途径有关.

4 白细胞介素10 (interleukin-10, IL-10)

IL-10是以抑制Th1细胞克隆细胞因子合成为特点的多

效免疫调节因子, 主要由Th2细胞产生, 通过抑制NO和TNF的产生及氧自由基的释放, 降低多核粒细胞, 单核粒细胞和巨噬细胞的功能, 起到抗炎性作用. IL-10与急性胰腺炎有密切关系, 内源性或外源性IL-10可以抑制单核细胞和巨噬细胞的活性, 从而抑制这些细胞释放促炎因子, 调节全身免疫反应及炎症反应, 对胰腺具有保护作用. Rongione *et al*^[46]在用蛙皮素诱导AP的大鼠中发现, 注射IL-10后, 血浆淀粉酶浓度明显下降, 胰腺组织水肿、炎症浸润减轻、空泡形成减少, 而且血浆中检测不到TNF- α , 说明IL-10在发生AP时能减轻胰腺炎症的严重程度. 近年来发现, 这种保护作用可能与促进细胞凋亡相关. 谷俊朝 *et al*^[47]发现AP大鼠早期给予IL-10治疗组肝组织中Bcl-2表达增强, Bax表达降低, 肝细胞凋亡减少, 因而说明IL-10可能通过改变凋亡调控基因的表达, 达到促进细胞凋亡的目的. 张宏杰 *et al*^[48]将SAP模型大鼠分成IL-10预防组(术前1 h腹腔注射IL-10 150 kU, 之后每2 h给一次)、IL-10治疗组(术后1 h腹腔注射IL-10 150 kU, 之后每2 h给一次)、对照组, 发现用IL-10干预的SAP大鼠坏死程度较对照组明显减轻, 血淀粉酶、脂肪酶、iNOS也较对照组明显降低, 且干预组高表达TGF- β 1, 凋亡率显著增加. 因此, 认为IL-10不仅诱导机体大量合成TGF- β 1, 降低iNOS的产生来阻断SAP的发展, 而且也通过胰腺细胞的凋亡来减少其坏死, 控制炎症程度. IL-10促使细胞凋亡的机制目前还不甚清楚, 可能与改变凋亡基因的表达, 提高局部TGF- β 1的浓度及抑制炎症介质的释放有关.

5 核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)

NF- κ B最初从B淋巴细胞核中提取而出, 是一类主要参与炎症分子表达调控的转录因子^[49,50]. 他是能与某些基因启动因子及增强子区的 κ B序列结合的蛋白质, 他能启动或增强基因的转录^[51-54]. 随后发现它存在于多种细胞中, 参与多种生理、病理过程的调控, 是一种多向性、多效性调控因子, 在机体的炎症反应、凋亡调控等方面发挥重要作用. 近年来, NF- κ B在AP发病机制中的作用成为一个新的研究热点. 有动物实验研究表明, AP时应用NF- κ B抑制剂能抑制炎症因子的表达和释放, 可以使胰腺细胞凋亡增加, 坏死细胞减少, 减轻动物SAP模型的病情及降低实验组动物组死亡率^[55-57]. 裴红红 *et al*^[58, 59]通过大鼠的动物实验发现NF- κ 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- κ 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. 因此, NF- κ B有一定的抗凋亡作用.

NF- κ B参与抗凋亡作用的途径有: (1)通过调控多种基因转录及蛋白表达, 包括黏附因子、细胞因子等. Satoh *et al*^[60]发现SAP发生后, NF- κ B活化显著增加,

NF- κ B活化有时间依赖性, 随着时间增加而活化增强, NF- κ B的异常活化可促进前炎症因子(TNF- α 、IL-1、IL-6)等炎症基因的转录, 而TNF- α 、IL-1作为细胞外刺激信号又可激活NF- κ B的表达, 进一步放大炎症反应. SAP时肝脏NF- κ B的活化促进了细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达, 进而导致多形核粒细胞在肝组织中聚集, 从而引起肝损伤^[61]. NF- κ B诱导产生的黏附因子及细胞因子, 不仅抑制了腺泡细胞的凋亡, 促进炎症的扩大, 也引起了胰腺外的损伤. (2)通过诱导TNF- α 抑制胰腺细胞的凋亡. 腺泡细胞膜上存在TNF- α 受体, TNF- α 与其结合后能诱导NF- κ B激活再次产生、释放TNF- α ^[62], 损伤组织. TNF- α 能抑制凋亡蛋白酶caspase- δ 的活化, NF- κ B通过操纵caspase- δ 的活化抑制胰腺细胞的凋亡^[63]. (3)与凋亡调控基因有关. Haddad *et al*^[64]发现在肺泡II型上皮细胞凋亡过程中NF- κ B能上调Bcl-2的表达, 同时还能下调Bax, 参与抗凋亡过程. Wang *et al*^[65]证实NF- κ B能通过激活Bcl-2家族中的A1/BFI-1在抗凋亡中发挥作用. 因此, NF- κ B主要通过上调Bcl-2、Bcl-XL基因启动抗凋亡作用, 同时也抑制P53、Bax基因表达抑制诱导的凋亡作用^[66].

6 其他

血小板活化因子(PAF)是由胰腺细胞或导管细胞产生的, 具有活化中性粒细胞功能, 并使之通过释放过氧化氢、一氧化氮等物质诱导细胞坏死或细胞凋亡而导致细胞死亡. 用PAF的拮抗剂(BN52021)治疗用蛙皮素诱导的鼠胰腺炎, 既减少了细胞凋亡, 也减少了细胞坏死^[67]. 黏附分子也与凋亡有关. ANP时细胞黏附分子的异常表达, 致使上皮细胞与细胞基质间连接破坏, 从而参与了肠黏膜上皮细胞凋亡, 增加了肠黏膜上皮细胞凋亡^[68]. IL-1在急性胰腺炎的发病过程中起重要作用, 其浓度与死亡率呈正相关^[69]. Fink *et al*^[70]用雨蛙素诱导大鼠胰腺炎, 通过注射抗血清去除中性粒细胞和巨噬细胞降低胰腺组织中的IL-1 β , 结果IL-6水平明显降低, 胰腺组织损伤明显减轻. 另有实验证据表明白细胞介素-1 β 转化酶抑制剂有显著地减轻急性胰腺炎大鼠的病情并能提高其生存率的作用, Rau *et al*^[71]发现这种作用跟限制腺泡细胞的坏死程度相关, 但机制尚不清楚, 可能与凋亡有一定的联系. IL-6也是AP时一种重要的炎症介质, 在SAP大鼠模型中能发现其水平明显升高^[72]. 余少鸿 *et al*^[73]用大黄素治疗SAP大鼠, 发现大黄素能明显抑制TNF- α 、IL-6的释放, 诱导受损胰腺细胞的凋亡, 从而改善SAP的病情发展. 但IL-6与腺泡细胞凋亡的具体关系尚不清楚, 有待进一步研究. IL-8、白三烯、磷脂酶A₂、血栓素A₂等也是AP时重要的炎症介质, 对其发展变化及转归也起重要作用^[74], 但在参与细胞凋亡方面意义尚不明确.

总之,细胞凋亡是一个复杂的生物学表现,其调控虽受凋亡相关基因主导,但却受各种诱导因素的影响。值得注意的是,AP时细胞凋亡并不是由某种影响因素单独发挥主要作用,而是各因素综合作用的结果,它们之间的关系更是一个网络式的结构。目前各方面报道均表明,AP时应用各种方法来诱导细胞凋亡能控制SAP病情的发展,有利于治疗,但尚处于研究起步阶段。研究AP时炎症介质与细胞凋亡的关系有利于我们了解AP的发病过程,并能为科学地寻找有效的治疗方法提供思路,从而提高临床上SAP的治疗水平。

7 参考文献

- Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998; 175: 76-83
- 王自法, 潘承恩, 刘绍诒. 急性胰腺炎中炎症介质的作用. *世界华人消化杂志* 1998; 6: 170-171
- Kaiser AM, Saluja AK, Lu L, Yamanaka K, Yamaguchi Y, Steer ML. Effects of cycloheximide on pancreatic endonuclease activity, apoptosis, and severity of acute pancreatitis. *Am J Physiol* 1996; 271: C982-C993
- Gukovskaya AS, Perkins P, Zaninovic V, Sandoval D, Rutherford R, Fitzsimmons T, Pandol SJ, Poucell-Hatton S. Mechanisms of cell death after pancreatic duct obstruction in the opossum and the rat. *Gastroenterology* 1996; 110: 875-884
- 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: C1295-C1304
- 袁耀宗, 龚自华, 楼恺嫔, 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
- 吴泽建, 张阳德, 雷正明, 余少鸿. 细胞凋亡在大鼠急性胰腺炎发病机制的探讨. *中国现代医学杂志* 2003; 13: 13-15
- Fujimoto K, Hosotani R, Doi R, Wada M, Lee JU, Koshiba T, Miyamoto Y, Imamura M. Role of neutrophils in cerulein-induced pancreatitis in rats: possible involvement of apoptosis. *Digestion* 1997; 58: 421-430
- Kimura K, Shimosegawa T, Abe R, Masamune A, Satoh A, Takasu A, Koizumi M, Toyota T. Low doses of lipopolysaccharide upregulate acinar cell apoptosis in cerulein pancreatitis. *Pancreas* 1998; 17: 120-126
- 尚东, 关凤林, 杨佩满, 辛毅, 陈海龙, 刘忠. 胰腺腺泡细胞凋亡在大鼠急性胰腺炎病程中的作用及凋亡调控基因的表达. *肝胆胰外科杂志* 2001; 13: 152-155
- Hori Y, Takeyama Y, Ueda T, Shinkai M, Takase K, Kuroda Y. Macrophage-derived transforming growth factor-beta1 induces hepatocellular injury via apoptosis in rat severe acute pancreatitis. *Surgery* 2000; 127: 641-649
- 许利剑, 杨春, 苗毅. 细胞凋亡在实验性急性胰腺炎大鼠肠粘膜屏障功能障碍中的作用. *河北医学* 2002; 8: 577-580
- 张姐. 在实验性重症急性胰腺炎中肾小管的凋亡细胞死亡. *国外医学·外科学分册* 1999; 26: 311
- 刘学民, 刘青光, 潘承恩, 徐高峰, 张涛, 黄建勇, 张梅. 血管内皮凋亡对大鼠重症急性胰腺炎肺损伤的影响. *第四军医大学学报* 2003; 24: 1677-1679
- 陈维, 刘训良. 重症急性胰腺炎大鼠心肌损害、心肌Bcl-2和Bax基因表达变化及山莨菪碱保护作用. *江苏医药杂志* 2003; 29: 424-426
- Takeyama Y, Nishikawa J, Ueda T, Hori Y. Thymic atrophy caused by thymocyte apoptosis in experimental severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 1998; 78: 97-102
- Wink DA, Mitchell JB. Chemical biology of nitric oxide: Insights into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 434-456
- 张在兴, 孙家邦. 一氧化氮生物学作用的两面性与急性胰腺炎. *首都医科大学学报* 2001; 22: 282-284
- 赵敏, 陈瑞芬, 周以健, 王兴翠. 内源性一氧化氮在急性出血坏死性胰腺炎发病中的作用. *首都医科大学学报* 2003; 24: 243-246
- 程石, 赵军, 何三光, 宋茂民, 李志宏, 张越巍. 一氧化氮在急性坏死性胰腺炎大鼠肺损伤中的作用. *中华外科杂志* 2003; 41: 336-339
- 任晓葆, 何振平, 文亮. 一氧化氮在急性出血坏死性胰腺炎大鼠胰肾损伤中的作用. *第三军医大学学报* 2001; 23: 1081-1083
- Tome LA, Yu L, de Castro I, Campos SB, Seguro AC. Beneficial and harmful effects of L-arginine on renal ischaemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1139-1145
- Werner J, Fernandez-del Castillo C, Rivera JA, Kollias N, Lewandrowski KB, Rattner DW, Warshaw AL. On the protective mechanisms of nitric oxide in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 43: 401-407
- 张在兴, 孙家邦, 李非, 张淑文, 崔叶青, 孙海晨, 刘爽. 内源性一氧化氮对大鼠急性坏死性胰腺炎的胰腺保护作用. *中华普通外科杂志* 2000; 15: 606-608
- Fehsel K, Kroncke KD, Meyer KL, Huber H, Wahn V, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide induces apoptosis in mouse thymocytes. *J Immunol* 1995; 155: 2858-2865
- Kaneto H, Fujii J, Seo HG, Suzuki K, Matsuoka T, Nakamura M, Tatsumi H, Yamasaki Y, Kamada T, Taniguchi N. Apoptotic cell death triggered by nitric oxide in pancreatic beta-cells. *Diabetes* 1995; 44: 733-738
- 刘牧林, 郑士友, 方先业. 一氧化氮治疗急性坏死性胰腺炎的实验研究. *蚌埠医学院学报* 2001; 26: 95-96
- 成雨. 一氧化氮诱导细胞凋亡在急性胰腺炎中的作用. *国外医学·外科学分册* 2002; 29: 343-346
- 陈垦, 梁坚, 汤斌叶文桃, 王婉梅, 祝斌. 急性胰腺炎患者血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 含量测定. *上海免疫学杂志* 2000; 20: 169-171
- 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
- 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
- 常华, 严际慎, 王平瑜, 闫俊岭. 大鼠急性胰腺炎胰腺细胞凋亡与外周血浆 TNF- α 的关系. *肝胆胰外科杂志* 2002; 14: 215-216
- 张永宏, 周力, 黄立敏. 细胞凋亡和肿瘤坏死因子在大鼠急性胰腺炎发病中的作用. *贵州医药* 2004; 28: 1081-1083
- Malka D, Vasseur S, Bodeker H, Ortiz EM, Dusetti NJ, Verrando P, Dagorn JC, Iovanna JL. Tumor necrosis factor alpha triggers antiapoptotic mechanisms in rat pancreatic cells through pancreatitis-associated protein activation. *Gastroenterology* 2000; 119: 816-828
- 张刚, 修瑞龄, 刘洲, 杨训, 童文森, 张肇达, 乔安忆. 实验性急性胰腺炎肺内细胞凋亡状况及其意义的初步探讨. *中国现代医学杂志* 2003; 13: 10-13
- 张刚, 张肇达, 修瑞龄. TNF- α 基因表达及细胞凋亡与急性胰腺炎并发肺损伤的关系. *中华外科杂志* 2000; 38: 671
- 张刚, 修瑞龄, 杨训, 刘洲, 张肇达, 刘续宝. 肿瘤坏死因子- α 基因表达、细胞凋亡与急性胰腺炎肺损伤关系的实验研究. *中华消化杂志* 2002; 22: 22-25
- Satoh A, Gukovskaya AS, Edderkaoui M, Daghighian MS, Reeve JR Jr, Shimosegawa T, Pandol SJ. Tumor necrosis factor-alpha mediates pancreatitis responses in acinar cells via protein kinase C and proline-rich tyrosine kinase 2. *Gastroenterology* 2005; 129: 639-651
- Hori Y, Takeyama Y, Ueda T, Shinkai M, Takase K, Kuroda Y. Macrophage-derived transforming growth factor-beta1 induces hepatocellular injury via apoptosis in rat severe acute pancreatitis. *Surgery* 2000; 127: 641-649
- 李海燕, 陈瑞芬, 刘国贞, 王珏, 王兴翠. 实验性急性出血坏死性胰腺炎肝转化生长因子 β 1 与肝细胞凋亡. *中国病理生理杂志* 2004;

- 20: 1256-1260
- 41 Takeyama Y, Hori Y, Takase K, Ueda T, Yamamoto M, Kuroda Y. Apoptotic cell death of hepatocytes in rat experimental severe acute pancreatitis. *Surgery* 2000; 127: 55-64
 - 42 Nagashio Y, Ueno H, Imamura M, Asaumi H, Watanabe S, Yamaguchi T, Taguchi M, Tashiro M, Otsuki M. Inhibition of transforming growth factor beta decreases pancreatic fibrosis and protects the pancreas against chronic injury in mice. *Lab Invest* 2004; 84: 1610-1618
 - 43 Subramaniam M, Harris SA, Oursler MJ, Rasmussen K, Riggs BL, Spelsberg TC. Identification of a novel TGF-beta-regulated gene encoding a putative zinc finger protein in human osteoblasts. *Nucleic Acids Res* 1995; 23: 4907-4912
 - 44 Tachibana I, Imoto M, Adjei PN, Gores GJ, Subramaniam M, Spelsberg TC, Urrutia R. Overexpression of the TGFbeta-regulated zinc finger encoding gene, TIEG, induces apoptosis in pancreatic epithelial cells. *J Clin Invest* 1997; 99: 2365-2374
 - 45 徐高峰, 刘青光, 刘学民, 张涛. 大鼠重症急性胰腺炎胰腺细胞凋亡的研究. 第四军医大学学报 2003; 24: 908-910
 - 46 Rongione AJ, kusske AM, kwan K, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW. Interleukin 10 reduces the severity of acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 1997; 112: 960-967
 - 47 谷俊朝, 王宇, 张忠涛, 薛建国, 李建设, 周延忠. 外源性白介素-10对急性出血坏死性胰腺炎大鼠肝脏Bcl-2、Bax表达和肝细胞凋亡的影响. 中华肝胆外科杂志 2004; 10: 260-262
 - 48 张宏杰, 王选. 白细胞介素10对重症急性胰腺炎的保护作用研究. 山西医科大学学报 2004; 35: 327-330
 - 49 李永渝, 高占峰. 急性胰腺炎与核因子- κ B. 世界华人消化杂志 2001; 9: 420-421
 - 50 Suk K, Yeou Kim S, Kim H. Regulation of IL-18 production by IFN gamma and PGE2 in mouse microglial cells: involvement of NF- κ B pathway in the regulatory processes. *Immunol Lett* 2001; 77: 79-85
 - 51 Izumi T, Saito Y, Kishimoto I, Harada M, Kuwahara K, Hamanaka I, Takahashi N, Kawakami R, Li Y, Takemura G, Fujiwara H, Garbers DL, Mochizuki S, Nakao K. Blockade of the natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A inhibits NF- κ B activation and alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest* 2001; 108: 203-213
 - 52 Antonelli A, Bianchi M, Crinelli R, Gentilini L, Magnani M. Modulation of ICAM-1 expression in ECV304 cells by macrophage-released cytokines. *Blood Cells Mol Dis* 2001; 27: 978-991
 - 53 Ginis I, Jaiswal R, Klimanis D, Liu J, Greenspon J, Hallenbeck JM. TNF-alpha-induced tolerance to ischemic injury involves differential control of NF- κ B transactivation: the role of NF- κ B association with p300 adaptor. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 142-152
 - 54 Wright G, Singh IS, Hasday JD, Farrance IK, Hall G, Cross AS, Rogers TB. Endotoxin stress-response in cardiomyocytes: NF- κ B activation and tumor necrosis factor-alpha expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H872-H879
 - 55 Dunn JA, Li C, Ha T, Kao RL, Browder W. Therapeutic modification of nuclear factor kappa B binding activity and tumor necrosis factor-alpha gene expression during acute biliary pancreatitis. *Am Surg* 1997; 63: 1036-1043
 - 56 Gukovsky I, Gukovskaya AS, Blinman TA, Zaninovic V, Pandol SJ. Early NF-kappa B activation is associated with hormone-induced pancreatitis. *Am J Physiol* 1998; 275: G1402-G1414
 - 57 白雪巍, 孙备. 重症急性胰腺炎与核转录因子. 哈尔滨医科大学学报 2004; 38: 488-489
 - 58 裴红红, 杨正安, 秦兆寅, 封英群. 大鼠急性坏死性胰腺炎时核因子 κ B表达的意义. 中华普通外科杂志 2002; 17: 752
 - 59 裴红红, 杨正安, 秦兆寅, 封英群. 核因子- κ 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
 - 60 Satoh A, Shimosegawa T, Fujita M, Kimura K, Masamune A, Koizumi M, Toyota T. Inhibition of nuclear factor-kappaB activation improves the survival of rats with taurocholate pancreatitis. *Gut* 1999; 44: 253-258
 - 61 石力, 田伏洲, 黄大熔. 急性胰腺炎大鼠肝脏NF- κ B对ICAM-1表达的调控及其意义. 世界华人消化杂志 2003; 11: 1505-1507
 - 62 Gukovskaya AS, Gukovsky I, Zaninovic V, Song M, Sandoval D, Gukovsky S, Pandol SJ. Pancreatic acinar cells produce, release and respond to tumor necrosis factor-alpha. Role in regulating cell death and pancreatitis. *J Clin Invest* 1997; 100: 1853-1862
 - 63 Weber CK, Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. *Pancreatology* 2001; 1: 356-362
 - 64 Haddad JJ, Land SC. The differential expression of apoptosis factors in the alveolar epithelium is redox sensitive and requires NF-kappaB (RelA)-selective targeting. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 271: 257-267
 - 65 Wang CY, Guttridge DC, Mayo MW, Baldwin AS Jr. NF-kappaB induces expression of the Bcl-2 homologue A1/Bfl-1 to preferentially suppress chemotherapy-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 5923-5929
 - 66 郑吉顺. 核转录因子与腺泡细胞的死亡方式研究进展. 胃肠病学和肝病杂志 2002; 11: 284-287
 - 67 Sandoval D, Gukovskaya A, Reavey P, Gukovsky S, Sisk A, Braquet P, Pandol SJ, Poucell-Hatton S. The role of neutrophils and platelet-activating factor in mediating experimental pancreatitis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1081-1091
 - 68 王兴鹏, 王冰娴, 吴恺, 徐选福. 细胞凋亡在急性坏死性胰腺炎早期肠黏膜上皮细胞死亡中的作用. 中华消化杂志 2001; 21: 267-270
 - 69 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
 - 70 Fink GW, Norman JG. Intrapaneatic interleukin-1beta gene expression by specific leukocyte populations during acute pancreatitis. *J Surg Res* 1996; 63: 369-373
 - 71 Rau B, Paszkowski A, Lillich S, Baumgart K, Moller P, Beger HG. Differential effects of caspase-1/interleukin-1beta-converting enzyme on acinar cell necrosis and apoptosis in severe acute experimental pancreatitis. *Lab Invest* 2001; 81: 1001-1013
 - 72 余少鸿, 雷正明, 张培明, 高俊勇. 重症急性胰腺炎急性期细胞因子及胰腺腺泡细胞凋亡的动态变化. 重庆医学 2002; 31: 970-972
 - 73 余少鸿, 雷正明, 张培明, 陈永兵. 大黄素对大鼠重症胰腺炎TNF- α 、IL-6及胰腺腺泡细胞凋亡的影响. 中国中西医结合外科杂志 2003; 9: 209-211
 - 74 朱维铭, 黎介寿. 急性重症胰腺炎与促炎细胞因子和炎症介质的关系. 医学研究生学报 2000; 13: 106-109

电编 李琪 编辑 管鑫妍 审读 张海宁