

炎症介质与急性胰腺炎相关性肺损伤

许威, 夏时海, 陈虹

■背景资料

APALI是AP最常见的并发症, 是患者早期死亡的重要原因. 炎症介质的互相激活和级联反应是APALI的重要发生机制之一, 近年来有大量实验研究了炎症介质在APALI发生中的作用和机制, 本文对APALI发病中炎症介质的作用及其机制的研究进展作一综述.

许威, 夏时海, 武警医学院附属医院消化内科胰腺中心 天津市 300162

陈虹, 武警医学院生药教研室 天津市 300162

国家自然科学基金资助课题, No. 30300456

通讯作者: 夏时海, 300162, 天津市, 武警医学院附属医院消化内科胰腺中心. xshhcx@sohu.com

电话: 022-60578765 传真: 022-24370605

收稿日期: 2006-03-03 接受日期: 2006-03-24

摘要

急性胰腺炎相关性肺损伤(acute pancreatitis-associated lung injury, APALI)是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)最常见的并发症, 是患者早期死亡的重要原因. 炎症介质的互相激活和级联反应是APALI的重要发生机制之一, 现对APALI发病中炎症介质的作用及其机制作一综述.

关键词: 急性胰腺炎相关性肺损伤; 炎症介质; 炎症细胞

许威, 夏时海, 陈虹. 炎症介质与急性胰腺炎相关性肺损伤. 世界华人消化杂志 2006;14(12):1188-1192

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1188.asp>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是胰酶引起的一种化学炎症反应性疾病, 其出血坏死型(acute necrotizing pancreatitis, ANP)病情凶险, 预后差, 病死率高达50%左右, 急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是其常见并发症之一, 急性胰腺炎早期死亡患者中大部分合并有肺损伤或死于严重肺损伤. 急性胰腺炎相关性肺损伤(acute pancreatitis-associated lung injury, APALI)发病机制复杂, 近年来很多实验性研究集中在炎症细胞及炎症介质的激活途径上, 认为肺损伤是全身炎症反应综合征在肺部的局部表现, 而肺部因其组织特异性易于发生炎症性损伤. 因此本文就近年来APALI发病中炎症介质的作用及其机制作一综述.

1 炎症介质在APALI中的作用及其机制

1.1 肿瘤坏死因子(TNF) TNF是炎症细胞因子家族中的重要成员, 是一类 M_r 为17 000的非糖

基多肽, 他主要由血中单核细胞和组织中巨噬细胞产生, 反过来又主要激活巨噬细胞. 胰腺腺泡细胞是胰腺炎早期过程TNF产生的源泉, 细胞因子的表达是腺泡细胞对待应激的一般反应^[1]. 研究急性胰腺炎相关性肺损伤的动物模型发现, 模型组胰腺组织和支气管肺泡灌洗液中的TNF含量与对照组相比均有显著升高, 提示TNF在肺损伤发生过程中的重要作用^[2-5]. 在TNF家族中研究的较多的是TNF- α , 张刚 *et al*^[6]分别用蛙皮素和牛磺胆酸钠诱导建立大鼠的急性水肿性胰腺炎(acute edematous pancreatitis, AEP)和急性坏死性胰腺炎(ANP)模型, 实验结果显示造模后两种胰腺炎实验组血中TNF- α 浓度明显升高, 用RT-PCR方法在对照组的肺组织中没有检测到TNF- α 的mRNA表达, 而在造模后1 h的两个实验组肺组织中均能检测到明显的TNF- α 的mRNA表达. 值得注意的是, ANP组肺内TNF- α 的基因表达水平在血清内毒素显著升高之后立刻达到峰值, 肺组织的损伤评分与两个实验组中TNF- α 血浓度、肺内TNF- α 基因表达水平和ANP组中的血清内毒素均有很好的相关性. 由此认为TNF- α 等有害细胞因子的共同表达可能是ANP肺损伤的主要原因, 而内毒素血症的刺激至少是TNF- α 基因表达上调的原因之一. Frossard *et al*^[7]观察了小鼠急性胰腺炎相关性肺损伤模型的长期病程, 发现肺组织中巨噬细胞炎性蛋白2(MIP-2)的峰值出现在TNF- α 和ICAM-1的峰值之前, 血清中MIP-2浓度与肺渗漏的发生显著相关, 从而认为胰腺中释放入血的炎症介质诱导了肺内MIP-2、TNF- α 和ICAM-1的依次表达. TNF- α 的细胞内信号转导途径和表达调控机制也是研究的重点之一, Pereda *et al*^[8]用己酮可可豆碱(一种TNF- α 生成抑制剂)可以防止胰腺中细胞外信号调节激酶(MAPK)1/2和c-Jun氨基端激酶的磷酸化, 并部分减少腹水和肺部过氧化物酶的活性, 提示TNF- α 在胰腺炎的炎症过程中的作用可能与以上两种胞外信号调节激酶途径有关. Denham *et al*^[9]将无菌、去除内毒素和细胞因子的急性

重症胰腺炎(SAP)大鼠的腹水静脉注射到健康大鼠体内后, 支气管肺泡灌洗液中的白细胞数量和蛋白质浓度升高并出现急性肺损伤的组织学变化, 给予p38 MAPK抑制剂CNI-1493腹腔内注射则可以减弱肺损伤的各项指标, 并使肺部TNF- α 蛋白和血清亚硝酸盐的水平降低, 提示TNF- α 和NO在胰腺炎相关性肺损伤中起主要作用, 而p38 MAPK可调节TNF- α 和NO的合成. 在胆汁酸盐诱导的大鼠急性胰腺炎模型中, 应用p38 MAPK抑制剂处理后与对照组相比能完全防止胰腺炎相关性肺损伤的发生, 证实了TNF- α 在肺功能失调的发展中起到核心作用, p38 MAPK则是调控TNF- α 表达的关键酶^[10].

1.2 白细胞介素(IL) IL是炎性细胞因子家族中的另一类重要成员, 在体内主要调节淋巴细胞的激活、生长和分化. 在肺损伤的炎症病理过程中, IL家族各成员表现出不同的作用, 主要分为促炎白细胞介素和抗炎白细胞介素两大类. 促炎白细胞介素主要有IL-8和IL-1 β . 用WS-4(一种抗IL-8 mAb)预先处理急性胰腺炎兔子模型, 与对照组相比, 能减轻肺损伤, 而不能改变胰腺炎的严重程度^[11], 其作用可能是通过抑制血液循环中IL-8、TNF- α 和肺组织中CD11b/CD18实现的, 反映了IL-8在肺损伤中的促炎作用. 另一研究表明兔子的急性胰腺炎模型中IL-8在胰腺腺泡和导管细胞的局部产生, 在SAP模型中显著升高, 在MAP中不升高, 这可能与MAP中全身炎症反应程度较弱有关^[12]. Paszkowski *et al*^[13]在大鼠的急性胰腺炎模型中, 采用一种新的、高度选择性的、不可逆的IL-1 β 转换酶抑制剂(ICE抑制剂)的实验组与模型组相比, 能显著改善SAP的严重程度和死亡率, 这种治疗效果可能是通过胰腺和肺组织中中性粒细胞介导的组织损伤显著减少实现的, 显示了IL-1 β 在胰腺炎相关性肺损伤中起着促进作用.

抗炎白细胞介素中研究较多的是IL-10. Gloor *et al*^[14]用敲除IL-10基因的小鼠建立急性胰腺炎模型, 发现与正常小鼠相比, 肺损伤的各种指标明显更为严重, 提示IL-10在肺损伤中起保护作用. 在鹅脱氧胆酸逆行注入胰管和胰管结扎方法建立的兔子急性胰腺炎模型中, 应用IT 9302(一种新合成的IL-10显效剂)后在不改变胰腺炎的严重程度的同时可以显著降低死亡率并减轻肺损伤的发展^[15], 从另一角度表明了IL-10的保护作用. Van Laethem *et al*研究^[16]发现, 急性胰腺炎模型中IL-10的全身释放与急性胰腺炎的发展是吻合的, IL-10与TNF- α 的mRNA显示出

相似的变化过程, 并且在胰腺、肝和肺中均能检测到, 用IL-10的单克隆抗体阻断内源性IL-10的作用后, 急性胰腺炎和肺损伤的严重程度均明显升高, 血清中TNF- α 水平和胰腺、肝和肺中的TNF- α mRNA表达均明显上调, 提示IL-10的肺保护作用可能通过调节TNF- α 的合成实现的.

1.3 血小板激活因子(PAF) PAF是小分子量磷脂, 来源广泛, 包括肥大细胞、嗜中性粒细胞、单核巨噬细胞、血管内皮细胞和血小板本身, 他受磷脂酶A₂(PLA₂)活化, 通过其分布于血小板、白细胞和内皮细胞等许多细胞表面的特异性受体起作用, 促进炎症细胞及血小板聚集和活化, 促使他们产生化学因子和细胞因子, 增加血管通透性. 在动物模型中, 腹腔内或静脉注射PAF能引起AP或加重其程度. PAF能够影响微血管活性、通透性和白细胞滚动、黏附和游走, 活化血小板、促使血小板聚集, 导致血栓形成, 同时又有强烈的血管收缩活性. Galloway *et al*^[17]采用聚苯乙烯微粒制作大鼠急性胰腺炎模型, 发现肺血管渗透性增加是这种胰腺炎模型的早期特征, 而PAF拮抗剂lexipafant(BB-882)可以抑制肺血管渗透性增加. 应用重组体PAF乙酰基水解酶(rPAF-AH)作用于两种不同的急性胰腺炎实验模型, 显示PAF乙酰基水解酶可以显著减轻炎症发展和腺泡细胞坏死, 并在胆胰管结扎诱导的胰腺炎模型中完全防止了肺损伤的发生^[18]. 引发PAF释放的因素很多, 包括磷脂酶A₂(PLA₂)升高、多形核中性粒细胞(PMN)聚集等. Zhou *et al*^[19]发现在大鼠的急性胰腺炎模型中, 肺组织中PAF水平逐渐增加并在造模后12 h达到高峰, 而此时胰腺中PAF水平不可测出, 血液中PAF水平无改变, 这种肺局部的PAF积累基本上与肺损伤的发生是同步的, 而用不同剂量的PAF受体拮抗剂(WEB2170和BN52021)预处理后则可以减轻这种肺部反应, 并且在造模后12 h的肺部灌洗液中没有检测到PAF浓度、表面活性物质和PLA₂活性的改变. 静脉内注射PLA₂导致胰腺炎模型组的肺部PAF产量增加, 但在正常组不增加. 表明胰腺炎过程中的血浆PLA₂升高可能导致肺部PAF的释放和积累, 从而加重肺部的炎症反应. 通过猪的胰腺炎模型发现, 肺和气管黏膜中的中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)、PLA₂和髓过氧化物酶(MPO)的活动与PAF水平显著增高, 并且在两者之间有显著的正相关性^[20]. 采用PAF受体拮抗剂BN50739预处理和造模后处理则可以明显降低肺和气管黏膜中的PAF水平和急性肺损伤的严重程度, 证实了PAF在急性重症胰腺炎

■同行评价

急性胰腺炎相关性肺损伤(APALI)是重症急性胰腺炎早期最常见、最严重的并发症, 死亡者中有大约30%-50%合并有急性肺损伤和APALI. 近年来对APALI的发病机制进行了大量研究, 很多因素参与其中, 炎症介质的作用不可忽视. 本文对常见炎症介质在APALI发病机制中的作用进行综述, 有学术价值, 选题准确, 思路清楚, 层次分明, 逻辑性强.

相关性肺损伤中的重要作用,其作用可能与肺和气管黏膜中PMN聚集、NE上调和PLA₂的过度活化有关。

1.4 细胞间黏附因子1(ICAM-1) ICAM-1是血管内皮细胞表达的一种免疫球蛋白分子,是炎症过程中非常重要的一种黏附因子,也是急性胰腺炎相关性肺损伤中研究最多的黏附因子。他通过与白细胞上的整合蛋白相互作用而促进白细胞与内皮细胞的相互黏着,参与白细胞的游出。正常时内皮细胞的ICAM-1处于低表达水平,一些细胞因子如IL-1和TNF等可以促使ICAM-1的表达增加。Frossard *et al*^[21]研究发现,急性胰腺炎的动物模型中,血清、胰腺和肺中的ICAM-1水平升高,敲除ICAM-1基因或中性粒细胞清除均可以减轻但不能完全防止胰腺炎及其相关性肺损伤的发生,两种方法联用并没有显示出更好的效果。应用ICAM-1受体的特异性单克隆抗体可以将SAP模型动物肺内皮细胞表面的ICAM-1表达降低到接近对照组的水平,与未用抗体的模型组相比,明显减轻了肺部组织损伤、中性粒细胞聚集和微循环通透性增高^[22]。Werner *et al*^[23]通过AEP和ANP的模型对比,发现ICAM-1在AEP组中仅在胰腺中表达上调,而在ANP组中的胰腺和肺组织中均上调。ICAM-1的表达上调出现在白细胞渗出之前,在ANP组中应用ICAM-1的单克隆抗体后与对照组相比减轻了局部胰腺损伤和并发的肺损伤。但是Folch *et al*^[24]在胰管内注射牛磺胆酸钠诱导的大鼠急性胰腺炎相关性肺损伤的模型中发现,肺组织中P-选择素表达上调而ICAM-1保持不变,免疫抑制P-选择素或ICAM-1均能抑制肺组织中的中性粒细胞渗出。促进ICAM-1表达的机制尚不清楚,但已证实有多种因素引起ICAM-1表达上调。在饮食诱导的胰腺炎模型中发现,肺内皮细胞中ICAM-1和VCAM-1的表达显著上调,在此之后中性白细胞的渗出明显加强,并且其变化与肺部水肿和组织学损伤的发生和发展相一致,显示肺损伤的发展是炎症因子的全身释放、肺ICAM-1的表达上调、中性粒细胞的渗出和组织性肺损伤的连续过程^[25]。Hartwig *et al*^[26]用经不同浓度的胰蛋白酶消化的血清培养人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs),发现其膜表面ICAM-1和培养液表层的可溶性ICAM-1水平均显著增高,并在采用高浓度胰蛋白酶消化时达到最大值,用加入TNF- α 的血清培养的HUVECs也有相同的变

化。在胰蛋白酶注射的大鼠胰腺和肺组织中,ICAM-1表达和白细胞聚集与对照组相比均增强,应用ICAM-1抑制剂则明显减轻这些变化,表明ICAM-1表达上调促进了白细胞的趋化移动,而可溶性ICAM-1的具体作用需要进一步研究。

1.5 一氧化氮(NO) NO主要是由内皮细胞、巨噬细胞和一些特定神经细胞所产生,是在一氧化氮合酶(NOS)作用下生成的。一氧化氮合酶有3种类型即内皮细胞型(eNOS)、神经元型(nNOS)和细胞因子诱导型(iNOS)。前两者在组织内通常有少量表达,一旦激活可大量增加。细胞内钙离子增加是eNOS和nNOS的激活因素,并快速产生NO。iNOS和前两者的激活方式有所不同,巨噬细胞的iNOS是由细胞因子或其他因子所激活,无需细胞内的钙离子增加。NO参与炎症过程,主要是作用于血管平滑肌,使血管扩张。在胰腺炎相关性肺损伤中,NO既与活性氧代谢产物一起参与氧化损伤过程,又作为炎症介质参与炎症过程的调节。目前,大部分研究都认为NO起着加重肺损伤的作用。Tsukahara *et al*^[27]发现,早期急性胰腺炎大鼠模型中的肺泡巨噬细胞造模后6 h检测到iNOS mRNA表达,并产生大量的NO和过氧化物,而这些产物显示出对HUVECs的明显毒性,应用L-单甲基精氨酸(L-NMMA,一种NO合酶抑制剂)后减轻这种毒性作用。动物活体实验中应用L-NMMA同样明显减轻了肺水肿,改善动脉血氧分压,表明在该实验性模型的早期,肺泡巨噬细胞产生的NO加重了肺损伤。在试管内应用PLA₂或急性胰腺炎大鼠血清培养肺泡巨噬细胞,明显诱导NO合成、iNOS mRNA表达和对脐静脉细胞毒性,而喹纳克林(PLA₂抑制剂)减缓这些变化;在动物活体实验中应用喹纳克林后支气管肺泡灌洗液中的NO₂⁻和NO₃⁻浓度、动脉血氧分压、肺部水肿和通透性都得到明显改善,显示PLA₂诱导肺泡巨噬细胞释放NO,参与了肺损伤过程^[28]。鉴于胰腺的缺血再灌注损伤在加重胰腺炎的病程中起着重要作用,Viola *et al*^[29]建立了大鼠胰腺的缺血再灌注损伤模型,胰腺和肺中的总一氧化氮合酶活性明显高于对照组,主要是iNOS的活性升高引起的,血浆中的NO代谢产物水平上升了58.2%,免疫组织化学方法也证实了iNOS的表达和胰腺、肺中NO引起的氧化损伤。程石 *et al*^[30]证实iNOS引起的NO过度表达加重ANP引起的肺损伤,给予外源性NOS底物会加重肺

损伤, 给予NOS抑制剂会减轻肺损伤. Leindler *et al*^[31]在总胰管内注射胆酸造模的同时短暂性闭塞脾下动脉, 在造模后6 h和24 h, 血清TNF和IL-6水平均处于高水平, 胰腺iNOS活性持续增高, 肺部iNOS活性在开始增高之后下降, 胰腺细胞凋亡活动显著增强, 肺部细胞凋亡活动在开始增高之后下降. 表明这种造模方法导致的全身炎症反应是细胞因子瀑布和iNOS的激活引起的, iNOS的过度激活产生的NO的量与胰腺和肺中细胞凋亡活动程度相符合, 提示iNOS可能参与了肺损伤中细胞凋亡的过程. 但O'Donovan *et al*^[32]通过应用硝普钠和N-硝基-L-精氨酸甲酯(L-NAME, 一种NO合酶抑制剂)分别处理急性胰腺炎大鼠, 结果显示, 与对照组相比, 硝普钠减轻了肺组织内中性粒细胞聚集和微循环渗透性增强的变化, 而L-NAME加重了肺水肿、蛋白漏出和中性粒细胞渗出, 表明NO在胰腺炎诱导的肺损伤中起着保护作用. 出现相反结果的原因可能是由于NO在炎症过程中有双向调节作用.

1.6 P物质(Sub P) Sub P是存在于肺和胃肠道神经纤维的一种神经肽, 可传递疼痛信号、调节血压和刺激免疫细胞、内分泌细胞分泌, 是增加血管通透性的强有力介质. Sub P是前速激肽原A(PPT-A)基因的产物之一, 通过激活神经激肽1型受体(NK1-R)引起血浆滤出和中性粒细胞聚集, 细胞表面的中性肽链内切酶(NEP)可降解Sub P以终结他引起的神经源性炎症, 实现对Sub P的平衡调节. 近年Sub P作为炎症介质的作用受到越来越多的重视, 在胰腺炎相关性肺损伤的炎症过程中也发现了他的参与. Bhatia *et al*^[33]发现促泌素诱导的实验性胰腺炎大鼠的胰腺Sub P水平和腺泡细胞NK1-R的表达量均升高, 采用基因敲除NK1-R的大鼠造模明显减轻了胰腺炎和肺损伤的严重程度. Maa *et al*^[34]研究发现基因敲除NK1-R显著改善急性胰腺炎小鼠的生存率, 降低胰腺髓过氧化物酶水平, 减轻腺泡细胞坏死; 相反, 基因敲除NEP明显降低生存率, 升高胰腺髓过氧化物酶水平, 加重肺损伤. 在实验性研究中采用基因敲除PPT-A后几乎完全防止了胰腺炎相关性肺损伤的发生, 对胰腺损伤也有部分保护作用^[35]. 在腹膜内注射蛙皮素诱导的急性胰腺炎小鼠模型中, 血浆、胰腺和肺中的Sub P水平随蛙皮素浓度升高而升高, 造模前或造模后应用CP-96345(一种特异性NK1-R拮抗剂)均能减轻胰腺炎和肺损伤, 表明Sub P与其受体NK1-R在急性胰腺炎和肺损伤的发病中具

有关键作用^[36].

2 展望

随着对APALI中炎症过程研究的深入, 进一步明确炎症介质在APALI发病中所起的作用及其机制, 调整有害炎症介质和有益炎症介质的平衡, 对防治APALI、降低急性胰腺炎的死亡率和改善其预后均有积极意义.

3 参考文献

- 1 Vaccaro MI, Ropolo A, Grasso D, Calvo EL, Ferreria M, Iovanna JL, Lanosa G. Pancreatic acinar cells submitted to stress activate TNF-alpha gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268: 485-490
- 2 赵秋玲, 黄承钰, 黄英, 王俊芳, 刘静. L-精氨酸诱导急性胰腺炎小鼠肺损伤的实验研究. *四川大学学报(医学版)* 2004; 35: 839-842
- 3 夏庆, 龚旭, 蒋俊明, 陈光远, 黄宗文. 大承气汤抗急性坏死性胰腺炎肺损伤的实验研究. *华西医科大学学报* 1999; 30: 397-400
- 4 Xia Q, Jiang JM, Gong X, Chen GY, Li L, Huang ZW. Experimental study of Tong Xia purgative method in ameliorating lung injury in acute necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 115-118
- 5 Wang XD, Borjesson A, Sun ZW, Wallen R, Deng XM, Zhang HY, Hallberg E, Andersson R. The association of type II pneumocytes and endothelial permeability with the pulmonary macrocyte system in experimental acute pancreatitis. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 778-785
- 6 张刚, 张肇达, 刘续宝, 严律南, 胡伟明, 田伯乐, 刘戟. 实验性急性胰腺炎大鼠肺内肿瘤坏死因子 α mRNA的表达及其意义. *华西医科大学学报* 1999; 30: 379-383
- 7 Frossard JL, Hadengue A, Spahr L, Morel P, Pastor CM. Natural history of long-term lung injury in mouse experimental pancreatitis. *Crit Care Med* 2002; 30: 1541-1546
- 8 Pereda J, Sabater L, Cassinello N, Gomez-Cambrotero L, Closa D, Folch-Puy E, Aparisi L, Calvete J, Cerda M, Lledo S, Vina J, Sastre J. Effect of simultaneous inhibition of TNF-alpha production and xanthine oxidase in experimental acute pancreatitis: the role of mitogen activated protein kinases. *Ann Surg* 2004; 240: 108-116
- 9 Denham W, Yang J, Wang H, Botchkina G, Tracey KJ, Norman J. Inhibition of p38 mitogen activate kinase attenuates the severity of pancreatitis-induced adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000; 28: 2567-2572
- 10 Yang J, Murphy C, Denham W, Botchkina G, Tracey KJ, Norman J. Evidence of a central role for p38 map kinase induction of tumor necrosis factor alpha in pancreatitis-associated pulmonary injury. *Surgery* 1999; 126: 216-222
- 11 Osman MO, Kristensen JU, Jacobsen NO, Lausten SB, Deleuran B, Deleuran M, Gesser B, Matsushima K, Larsen CG, Jensen SL. A monoclonal anti-interleukin 8 antibody (WS-4) inhibits cytokine response and acute lung injury in experimental severe acute necrotising pancreatitis in rabbits. *Gut* 1998; 43: 232-239
- 12 Osman MO, Lausten SB, Jakobsen NO, Kristensen

- JU, Deleuran B, Larsen CG, Jensen SL. Graded experimental acute pancreatitis: monitoring of a renewed rabbit model focusing on the production of interleukin-8 (IL-8) and CD11b/CD18. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 137-149
- 13 Paszkowski AS, Rau B, Mayer JM, Moller P, Beger HG. Therapeutic application of caspase 1/interleukin-1 β -converting enzyme inhibitor decreases the death rate in severe acute experimental pancreatitis. *Ann Surg* 2002; 235: 68-76
- 14 Gloor B, Todd KE, Lane JS, Rigberg DA, Reber HA. Mechanism of increased lung injury after acute pancreatitis in IL-10 knockout mice. *J Surg Res* 1998; 80: 110-114
- 15 Osman MO, Jacobsen NO, Kristensen JU, Deleuran B, Gesser B, Larsen CG, Jensen SL. IT 9302, a synthetic interleukin-10 agonist, diminishes acute lung injury in rabbits with acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 1998; 124: 584-592
- 16 Van Laethem JL, Eskinazi R, Louis H, Rickaert F, Robberecht P, Deviere J. Multisystemic production of interleukin 10 limits the severity of acute pancreatitis in mice. *Gut* 1998; 43: 408-413
- 17 Galloway SW, Kingsnorth AN. Lung injury in the microembolic model of acute pancreatitis and amelioration by lexipafant (BB-882), a platelet-activating factor antagonist. *Pancreas* 1996; 13: 140-146
- 18 Hofbauer B, Saluja AK, Bhatia M, Frossard JL, Lee HS, Bhagat L, Steer ML. Effect of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase on two models of experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115: 1238-1247
- 19 Zhou W, McCollum MO, Levine BA, Olson MS. Role of platelet-activating factor in pancreatitis-associated acute lung injury in the rat. *Am J Pathol* 1992; 140: 971-979
- 20 屠伟峰, 黎介寿, 朱维铭, 祁晓萍, 冯根宝, 吴瑞萍, 徐建国. 血小板活化因子拮抗剂对猪急性重症胰腺炎后肺和气管黏膜损伤的影响. *中华结核和呼吸杂志* 2000; 23: 595-598
- 21 Frossard JL, Saluja A, Bhagat L, Lee HS, Bhatia M, Hofbauer B, Steer ML. The role of intercellular adhesion molecule 1 and neutrophils in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology* 1999; 116: 694-701
- 22 Lundberg AH, Fukatsu K, Gaber L, Callicutt S, Kotb M, Wilcox H, Kudsk K, Gaber AO. Blocking pulmonary ICAM-1 expression ameliorates lung injury in established diet-induced pancreatitis. *Ann Surg* 2001; 233: 213-220
- 23 Werner J, Z'graggen K, Fernandez-del Castillo C, Lewandrowski KB, Compton CC, Warshaw AL. Specific therapy for local and systemic complications of acute pancreatitis with monoclonal antibodies against ICAM-1. *Ann Surg* 1999; 229: 834-840
- 24 Folch E, Salas A, Panes J, Gelpi E, Rosello-Catafau J, Anderson DC, Navarro S, Pique JM, Fernandez-Cruz L, Closa D. Role of P-selectin and ICAM-1 in pancreatitis-induced lung inflammation in rats: significance of oxidative stress. *Ann Surg* 1999; 230: 792-8; discussion 798-799
- 25 Lundberg AH, Granger N, Russell J, Callicutt S, Gaber LW, Kotb M, Sabek O, Gaber AO. Temporal correlation of tumor necrosis factor- α release, upregulation of pulmonary ICAM-1 and VCAM-1, neutrophil sequestration, and lung injury in diet-induced pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 248-257
- 26 Hartwig W, Werner J, Warshaw AL, Antoniu B, Castillo CF, Gebhard MM, Uhl W, Buchler MW. Membrane-bound ICAM-1 is upregulated by trypsin and contributes to leukocyte migration in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G1194-G1199
- 27 Tsukahara Y, Horita Y, Anan K, Morisaki T, Tanaka M, Torisu M. Role of nitric oxide derived from alveolar macrophages in the early phase of acute pancreatitis. *J Surg Res* 1996; 66: 43-50
- 28 Tsukahara Y, Morisaki T, Horita Y, Torisu M, Tanaka M. Phospholipase A2 mediates nitric oxide production by alveolar macrophages and acute lung injury in pancreatitis. *Ann Surg* 1999; 229: 385-392
- 29 Viola G, al-Mufti RA, Sohail M, Williamson RC, Mathie RT. Nitric oxide induction in a rat model of selective pancreatic ischemia and reperfusion. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1250-1255
- 30 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
- 31 Leindler L, Morschl E, Laszlo F, Mandi Y, Takacs T, Jarmai K, Farkas G. Importance of cytokines, nitric oxide, and apoptosis in the pathological process of necrotizing pancreatitis in rats. *Pancreas* 2004; 29: 157-161
- 32 O'Donovan DA, Kelly CJ, Abdih H, Bouchier-Hayes D, Watson RW, Redmond HP, Burke PE, Bouchier-Hayes DA. Role of nitric oxide in lung injury associated with experimental acute pancreatitis. *Br J Surg* 1995; 82: 1122-1126
- 33 Bhatia M, Saluja AK, Hofbauer B, Frossard JL, Lee HS, Castagliuolo I, Wang CC, Gerard N, Pothoulakis C, Steer ML. Role of substance P and the neurokinin 1 receptor in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4760-4765
- 34 Maa J, Grady EF, Yoshimi SK, Drasin TE, Kim EH, Hutter MM, Bunnett NW, Kirkwood KS. Substance P is a determinant of lethality in diet-induced hemorrhagic pancreatitis in mice. *Surgery* 2000; 128: 232-239
- 35 Bhatia M, Slavin J, Cao Y, Basbaum AI, Neoptolemos JP. Preprotachykinin-A gene deletion protects mice against acute pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G830-G836
- 36 Lau HY, Wong FL, Bhatia M. A key role of neurokinin 1 receptors in acute pancreatitis and associated lung injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 327: 509-515

电编 李琪 编辑 潘伯荣