

胰腺腺泡细胞凋亡与急性胰腺炎及其治疗策略

张桂信, 陈海龙, 宫爱霞, 张 利

张桂信, 陈海龙, 大连医科大学附属第一医院普外科 辽宁省大连市 116011
宫爱霞, 大连医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省大连市 116011
张利, 大连市中心医院中心实验室 辽宁省大连市 116033
国家自然科学基金资助项目, No. 30271667
通讯作者: 张桂信, 116023, 辽宁省大连市中山路465号, 大连医科大学研究生院, guixindl@yahoo.com.cn
电话: 0411-84721847 传真: 0411-83631284
收稿日期: 2007-01-24 接受日期: 2007-02-08

Relationship between pancreatic acinar cell apoptosis and acute pancreatitis and the therapeutic strategy for acute pancreatitis

Gui-Xin Zhang, Hai-Long Chen, Ai-Xia Gong, Li Zhang

Gui-Xin Zhang, Hai-Long Chen, Department of Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China
Ai-Xia Gong, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China
Li Zhang, Center Laboratory, Dalian Municipal Central Hospital, Dalian 116033, Liaoning Province, China
Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30271667
Correspondence to: Gui-Xin Zhang, Department of Graduate School, Dalian Medical University, Dalian 116023, Liaoning Province, China. guixindl@yahoo.com.cn
Received: 2007-01-24 Accepted: 2007-02-08

Abstract

Being a kind of automatic and gene-controlled cell death, cell apoptosis involves complicated regulatory mechanism and stimulates no inflammation, which is essentially different from necrosis. Many researches proved that the apoptosis of pancreatic acinar cells, which might be a protective reaction, had been observed both in experimental and clinical acute pancreatitis, and it had shown an inverse correlation with the severity of diseases. The purpose of this article is to summarize the advances in the mechanism of pancreatic acinar cell apoptosis during acute pancreatitis in recent years, and to expound the therapeutic approaches in the treatment of acute pancreatitis.

Key Words: Acute pancreatitis; Acinar cell; Apoptosis

Zhang GX, Chen HL, Gong AX, Zhang L. Relationship between pancreatic acinar cell apoptosis and acute pancreatitis and the therapeutic strategy for acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(10):1115-1120

摘要

细胞凋亡是由基因控制的细胞自主的有序的死亡, 包含了复杂的调控机制, 与细胞坏死有着本质区别, 不引起炎症刺激。在实验性及临床急性胰腺炎中均观察到胰腺腺泡细胞的凋亡, 研究表明其可能是机体有利的保护性反应, 与病情严重程度呈负相关关系。本文总结了近年来对急性胰腺炎胰腺腺泡细胞凋亡机制的研究进展, 并对治疗方面的相关研究和探索进行了归纳和阐述。

关键词: 急性胰腺炎; 腺泡细胞; 凋亡; 治疗

张桂信, 陈海龙, 宫爱霞, 张利. 胰腺腺泡细胞凋亡与急性胰腺炎及其治疗策略. *世界华人消化杂志* 2007;15(10):1115-1120
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1115.asp>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的发生、发展和转归是当今外科领域研究的热点, 特别是重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病情急、危、重, 病死率高(30%-50%), 其发病机制尚未完全阐明。AP的最早期病理变化为胰腺腺泡细胞损伤, 随后炎症介质和炎性细胞浸润, 进一步影响疾病的严重程度。近年来的研究表明, 胰腺腺泡细胞的凋亡是一个有利的保护性反应, AP时诱导受损的腺泡细胞凋亡而不以坏死方式死亡会减轻疾病的严重程度。因此, 阐明AP时胰腺腺泡细胞凋亡与疾病严重程度的关系及其机制, 以进一步探寻防治AP新的有效措施具有重要理论意义和临床价值。本文就相关的研究进展和关键问题作一综述。

1 AP时胰腺腺泡细胞凋亡的发现与意义

细胞凋亡(apoptosis)与细胞坏死(necrosis)是两种

■背景资料

近年来的研究表明, 胰腺腺泡细胞的凋亡是一个有利的保护性反应, 急性胰腺炎(AP)时诱导受损的腺泡细胞凋亡而不以坏死方式死亡会减轻疾病的严重程度。因此, 阐明AP时胰腺腺泡细胞凋亡与疾病严重程度的关系及其机制, 具有重要理论意义和临床价值。

■研究前沿

细胞凋亡具有复杂的调控机制, AP时腺泡细胞的凋亡涉及死亡受体通路和线粒体通路等相关基因的参与, Caspase 凋亡蛋白酶发挥重要作用。深入探讨AP病理环境中腺泡细胞凋亡发生的机制, 选择合适的作用靶点和治疗措施将是今后研究的重点。

截然不同的过程和生物学现象, 有着本质区别。坏死最早期的变化发生在细胞膜和细胞器, 而细胞核仅有轻微的变化。这些变化导致细胞器的溶解, 细胞膜的崩溃, 使细胞内溶酶体酶等成分漏至细胞间隙引起炎症反应。与此相反, 细胞凋亡的启动是以细胞核的变化为先导。首先细胞核内物质浓缩, 随后出现细胞核的消化及细胞膜的皱折。在细胞凋亡后期, 细胞降解成凋亡小体并保持膜的完整性, 被邻近细胞吞噬, 不会引起炎症刺激。

临床及实验性AP中均发现渐进性细胞死亡的特征, 传统认为AP时坏死是细胞死亡的主要方式, 而凋亡引起器官继发性萎缩, 并未引起人们重视。直到1995年, Kaiser *et al*^[1]用不同方法诱导了4种大鼠的急性坏死性胰腺炎(即SAP)模型和1种急性水肿性胰腺炎(轻型胰腺炎)模型, 观察到在每一种坏死性胰腺炎模型中都出现了大量坏死的胰腺腺泡细胞, 却很少有凋亡细胞; 水肿性胰腺炎仅有少量坏死细胞, 却有大量凋亡细胞。从而认为水肿性胰腺炎未向坏死性发展可能是由于腺泡细胞凋亡的自我保护性作用, 提出胰腺炎症的严重程度与胰腺细胞的凋亡率呈负相关关系的假说。相继的实验研究表明, 在不同的胰腺炎模型中, 通过不同的方法提前诱导胰腺腺泡细胞凋亡, 可以减轻AP病情^[2-3]; 抑制腺泡细胞的凋亡则使急性坏死性胰腺炎的发病率升高, 病情恶化^[4]。He *et al*^[5]行胰腺组织活检发现, 正常胰腺组织中未观察到凋亡细胞, 在胰腺炎患者存在凋亡的腺泡细胞, 且同病情严重程度具有一定的相关性。

这些实验结果不仅证实了上述假说, 而且也从另一方面解释了胰腺炎的发病机制: 在起病初期, 各种损伤因素导致胰腺腺泡细胞死亡。如大量细胞发生坏死, 细胞内活性胰酶释放消化局部组织并引发“瀑布样”炎症反应, 最终导致重度胰腺炎的发生; 如受损细胞主要以凋亡方式死亡, 则会减少活性胰酶的释放, 避免剧烈炎症反应的发生, 而表现为轻度胰腺炎。为AP的防治提供了新的思路和途径。

2 AP胰腺腺泡细胞凋亡机制

2.1 细胞凋亡调控途径 细胞凋亡是由基因控制的细胞自主的有序的死亡, 包含了复杂的调控机制。细胞内外的许多信号刺激可以诱导细胞发生凋亡, 如相应配体结合死亡受体如Fas、TNFR等、紫外线照射和电离辐射、抗癌药

物、生长因子缺乏、异常表达某些特定的癌基因和抑癌基因等。尽管这些信号以及随后的反应途径多种多样, 但现已公认, 细胞凋亡后期的共同途径是Caspases的激活。细胞凋亡受到严格调控, 在正常细胞Caspase处于非活化的酶原状态, 凋亡程序一旦启动, Caspase被活化随后发生凋亡蛋白酶的层叠级联反应, 发生不可逆的凋亡。凋亡的调节包括一系列复杂的级联反应, 目前研究得最多的Caspase依赖的通路主要有两条^[6]。其中一条称为“死亡受体通路”, 死亡信号通过细胞外肿瘤坏死因子(TNF)超家族的死亡配体如TNF- α , FasL/CD95L, TWEAK和TRAIL引发, 并与细胞表面的死亡受体(分别是TNFR, Fas/CD95, DR3和DR4/DR5)结合传递到细胞内部, 细胞内的Caspase-2, -8, -10被募集并激活, 活化的Caspase-8释放到细胞质中启动Caspase的级联反应, 激活下游的效应Caspases如Caspase-3, -6和-7, 导致细胞凋亡。另一条称为“线粒体通路”, 是由细胞内应激信号(如 λ -辐射、化疗药物、病毒、细胞因子移除等)激活, 在Bcl-2家族成员控制之下, 诱导细胞色素C等促凋亡因子从线粒体释放到胞质, 导致Caspase-9的激活, 活化的Caspase-9激活Caspase-3, -6和-7等成员, 导致凋亡发生。此外, 还有内质网介导的凋亡通路, 内质网中过多蛋白的积累或钙平衡的破坏, 可以引起内质网压力和细胞凋亡, 可能由Caspase-12和-7的参与导致。虽然特定的凋亡刺激可以激活三种凋亡通路中的一种, 但是在某些情况下三种通路之间是相互联系的。细胞凋亡是单一性与多样性的矛盾统一体。其单一性表现为几乎所有凋亡细胞的形态与生化改变都是一致的。但同时, 在不同环境、不同细胞或不同刺激的情况下, 细胞从凋亡程序的启动到凋亡发生之间的过程又是不同的, 因而细胞凋亡也具有多样性。因为这种多样性的存在, 需要我们细致研究在具体的环境中, 特定细胞发生凋亡的调控途径和影响因素, 寻求科学方法解决实际问题。

2.2 AP胰腺腺泡细胞凋亡的机制 近10 a来, AP细胞凋亡的相关研究引起了人们极大的兴趣, 尽管取得了一些重要进展, 腺泡细胞凋亡精细的调控机制尚未完整阐明。

2.2.1 Fas/FasL与死亡受体凋亡通路 免疫组化证实, Fas和FasL存在于正常胰腺的腺泡细胞、导管细胞及一些胰岛细胞, 他们的免疫活性都很弱, 其中Fas定位于细胞膜上, 而FasL定位于细胞

质内, 且正常胰腺腺泡细胞和导管细胞未发现明显凋亡. 研究发现^[7-8], Fas/FasL系统介导了AP腺泡细胞凋亡, Fas基因缺失时可明显加重雨蛙素诱导的鼠AP病情, 提示死亡受体凋亡通路在AP中扮演着重要的角色. Li *et al*^[9]在胰胆管逆行性注射牛黄胆酸钠诱导大鼠AP的研究中, 应用RT-PCR和免疫组化方法进一步阐明在正常的胰腺腺泡细胞中即存在着Fas、FasL mRNA及蛋白的表达, 且呈现共区域化特点, 凋亡细胞极少. 在炎症程度较轻的胰腺组织, Fas和FasL mRNA的表达水平显著升高, 腺泡细胞凋亡指数亦明显升高, 随着胰腺炎程度的加重, Fas和FasL mRNA的表达逐渐下降, 腺泡细胞凋亡指数亦逐渐下降. 另有研究表明随着AP病情的加重, 血清中可溶性Fas明显升高, 而可溶性FasL明显降低, 两者水平呈负相关, Fas和TNF- α 则呈正相关, 细胞发生凋亡时Fas, FasL mRNA和Caspase-3表达增加^[10]. 用CCK刺激鼠的胰腺腺泡可见胰腺水肿, Caspase-8重新分布且被激活^[11].

2.2.2 Bcl-2家族与线粒体凋亡通路 在正常胰腺组织中, 免疫组化法未发现Bcl-2和mcl-1表达, 但有Bax的表达. Gomez *et al*^[12]在用雨蛙素诱导大鼠AP模型的研究中, 发现胰腺腺泡细胞凋亡在注射雨蛙素48 h后最多, Northern印迹法检测Bax mRNA表达显著升高且在12 h达高峰, Western blot与免疫组化检测Bax蛋白主要表达在腺泡细胞胞质且在48 h表达最多. 提示Bax促进AP时腺泡细胞凋亡. Gukovskaya *et al*^[13]最近的研究探讨了线粒体凋亡途径在腺泡细胞凋亡中所起的作用, 结果显示CCK诱导的大鼠胰腺腺泡细胞凋亡调控途径包括Caspase激活, 细胞色素C释放和线粒体去极化. 线粒体功能障碍由上游Caspases(可能是Caspase-8)所介导. CCK导致的线粒体功能改变既通过线粒体膜通透性转运孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)依赖性机制(释放细胞色素C)也通过非MPTP依赖性机制(线粒体去极化). 除作用于凋亡外, Caspases也调节腺泡细胞内其他病理过程而在胰腺炎中扮演着关键角色, 特别是Caspases负性调节坏死和腺泡细胞内胰蛋白酶的激活. 从而认为Caspases介导的凋亡及对抗坏死和胰蛋白酶激活的保护性机制, 可以解释实验性胰腺炎的严重程度同胰腺腺泡细胞凋亡呈现负相关关系的原因.

2.2.3 钙离子与内质网凋亡通路 内质网是细胞内储存钙离子的主要细胞器, 维持细胞内钙离

子的平衡. 在某些因素的作用下, 内质网腔未折叠蛋白增多和钙库耗竭均可引起内质网应激反应和Caspase-12活化, 从而启动Caspase级联反应诱导细胞凋亡. 有研究表明, 腺泡细胞内钙离子升高是胰腺炎发展的一个危险因素, 细胞内游离钙离子的增加可促使雨蛙素刺激的胰腺细胞凋亡, 同时也促进了凋亡基因Bax, p53的表达^[14-15].

2.2.4 其他参与胰腺腺泡细胞凋亡的调控因子 Masamune *et al*^[16]发现溶血磷脂酰胆碱可诱导胰腺腺泡细胞株AR42J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 ≥ 50 mmol/L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. 在细胞凋亡过程中, 转录因子也起着重要的作用. NF- κ B是一类能与多种细胞因子基因启动部位的 κ B位点结合并增强基因转录的蛋白质. 胰腺炎时, 细胞因子的大量释放与NF- κ B的活化和表达增强显著相关, 且在活性被抑制后可缓解胰腺炎的严重程度. NF- κ B可通过调节凋亡相关基因而抑制凋亡^[17]. Frossard *et al*^[18]用雨蛙素诱导Cx32(胰腺外分泌部表达的主要缝隙连接蛋白)基因缺失小鼠AP, 发现Cx32基因缺失小鼠病情加重, 腺泡细胞凋亡减少, Caspase-3活性降低, 而Bax和Bcl-2的表达没有明显变化. 另有研究表明外源性过氧化氢可以导致细胞核丢失DNA修复蛋白Ku70和Ku80, 诱导腺泡AR42J细胞凋亡^[19].

3 AP病理因素对胰腺腺泡细胞凋亡的影响

3.1 中性粒细胞及炎症介质 AP时, 激活的中性粒细胞(PMN)可产生大量的细胞因子、趋化因子和炎症介质等促使胰腺炎的发生和发展. O'Neill *et al*^[20]观察到胰腺炎患者的PMN凋亡明显延迟, 而这种细胞凋亡的延迟和阻滞可能是由Caspase-3蛋白表达减少引起. 早期研究显示^[21-22], AP时PMN的损耗有利于腺泡细胞凋亡, 抑制PMN释放可致腺泡细胞凋亡明显增加, 同时减慢坏死进程并降低炎症反应. 但Rau *et al*^[23]在用牛黄胆酸钠诱导胰腺炎前给予大鼠抗ICAM(细胞间黏附分子)抗体干预以显著降低PMN浸润的实验中, 发现这种干预治疗, 使TNF- α mRNA表达下降, 降低了腺泡细胞坏死的同时广泛抑制了腺泡细胞凋亡. 认为, 牛黄胆酸钠诱导胰腺腺泡细胞在SAP病程中存在早期的坏死和急性期晚期的凋亡两种死亡形式. SAP时浸润于胰腺组织的PMN可能以依赖于TNF- α 的机制, 除了

■ 相关报道

近10 a来关于AP时胰腺腺泡细胞凋亡的研究成为该领域的热点, 主要为应用AR42J细胞系或动物AP模型的实验性研究, 涉及AP时机体病理生理反应的许多因素. 张喜平 *et al*的综述详细介绍了AP时各种炎症介质对腺泡细胞凋亡的影响和可能机制.

■创新盘点

文章从胰腺腺泡细胞凋亡与AP病情关系、凋亡机制、AP时病理因素对凋亡的影响及治疗等方面的进展和探索进行了较为全面的介绍,尤其论述了AP时胰酶激活、炎症反应、坏死同凋亡的辩证关系。

促进坏死,还诱导凋亡。

AP时胰腺初始损伤后,体内产生大量炎症介质,如TNF- α 、PAF、IL-6、IL-8、NO等,参与AP的病理生理过程,也可能介导细胞凋亡。已有研究证实,胰腺腺泡细胞自身也可以产生和释放TNF- α ^[24]、PAF^[21]等炎症介质,启动AP时炎症反应过程,并调节腺泡细胞的凋亡和坏死。内源和/或外源性炎症介质TNF- α 、NO、TGF- β 1、IL-10、PAF均可通过不同的机制调节AP胰腺腺泡细胞的凋亡,而AP时另外一些重要炎症介质IL-8、白三烯、磷脂酶A、血栓素A则在参与细胞凋亡方面意义尚不明确^[17]。

3.2 缺血再灌注损伤 一些损伤因子直接或间接损伤DNA也可致细胞凋亡,如缺血再灌注等。在AP的病理生理过程中存在缺血再灌注过程,使胰腺微血管内皮细胞和腺泡细胞发生凋亡。Fujimoto *et al*^[25]用血管钳钳夹鼠胰脏下方的脾动脉1 h后再松开血管钳造成选择性胰尾部缺血再灌注的动物实验模型,然后用DNA凝胶电泳方法观察细胞凋亡情况,结果在缺血再灌注后48 h观察到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,但其机制尚不清楚。

3.3 胰蛋白酶的异常激活等 遗传性胰腺炎患者胰蛋白酶原阳离子基因突变的发现证实了胰蛋白酶异常激活在人胰腺炎发病中具有关键作用。Gaiser *et al*^[26]在最近的研究中,将编码人类胰蛋白酶原阳离子的cDNA亚克隆到表达载体pcDNA3上。定点突变方法得到R122H、N291、A16V、D22G和K23R的基因型,并分别克隆到构建好的表达载体上。Western blot检测相应的蛋白表达,并检测酶的活性。各表达载体瞬时转染入腺泡AR42J细胞,测定细胞活力和Caspase-3活性。发现转染表达活性胰蛋白酶或突变型胰蛋白酶原的AR42J细胞活力降低,Caspase-3活性增强。认为,腺泡细胞内胰蛋白酶的激活会促使细胞凋亡。虽然这项研究是针对慢性遗传性胰腺炎,但提示胰蛋白酶的异常激活不但可消化细胞与组织导致坏死,在特定条件下还可能诱导凋亡。另外的研究发现正常腺泡AR42J细胞内有低水平的ROS(活性氧族),经雨蛙素孵育后,ROS显著增多。AP时腺泡细胞内ROS是由Ca²⁺依赖的NADPH氧化酶介导而产生,ROS可以诱导腺泡细胞凋亡。抑制NADPH氧化酶或去除细胞内Ca²⁺将会减少腺泡细胞的凋亡^[27]。

4 胰腺腺泡细胞凋亡的调控与AP治疗策略

细胞凋亡是一个复杂的生物学现象,由各种凋亡调控通路所主导,同时受各种诱导因素的影响。AP时胰腺腺泡细胞凋亡也并不是由某个调控通路单独作用,而是各种病理生理因素综合作用的结果。目前的研究一致认为,应用不同方法来诱导腺泡细胞凋亡有利于控制SAP病情的发展,起到治疗作用,但尚处于探索阶段,还没有特异性治疗措施应用到临床的报道。

4.1 基因治疗的研究 在体外,胰腺腺泡细胞内磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)参与调节CCK过度刺激引起的一些病理反应。在大剂量雨蛙素刺激和CDE饮食诱导的胰腺炎模型中,PI3K基因敲除小鼠胰腺腺泡细胞凋亡增多,胰腺组织内中性粒细胞浸润减轻,疾病严重程度显著降低^[28]。转化生长因子 β (TGF- β)与胰腺腺泡细胞凋亡有关,Tachibana *et al*^[29]的研究用TGF- β 分别处理鼠胰腺AR42J细胞和人的5种胰腺外分泌细胞,发现TIEG基因表达增加,腺泡细胞凋亡增多。进一步构建TIEG的表达载体(pMEX-neo-TIEG)转染胰腺PANC1细胞,结果可诱导转染细胞凋亡。

4.2 药物治疗的研究 最近的一项体外研究发现,醌类化合物Menadione可引起细胞质内重复性Ca²⁺波峰,引起线粒体局部去极化、细胞色素C释放及胰腺腺泡细胞凋亡^[30]。Cramebene是在十字花植物(cruciferous vegetables)中发现的一种稳定植物甾,一项早期研究发现通过静脉给药Cramebene可以诱导胰腺腺泡细胞凋亡,对雨蛙素诱导的AP小鼠起保护作用,其诱导凋亡的机制尚不清楚^[2]。另有研究表明,在雨蛙素诱导的胰腺炎大鼠中artemisia asiatica(一种苦艾属植物)可诱导细胞凋亡而发挥保护作用^[31]。松弛肽(relaxin)是一种胰岛素样激素,在NO信号通路上作为糖皮质激素受体激动剂而具有松弛血管的特性。可以保护AP时微循环功能并促进胰腺腺泡细胞凋亡,起到有效的治疗作用^[32]。在脂多糖和雨蛙素诱导的SAP大鼠中,细胞因子IL-6抑制剂可以抑制胰腺组织磷酸化作用途径上信号转导和转录因子3(STAT3)的活性,从而促进腺泡细胞凋亡以缓解SAP的重症程度^[33]。中西医结合治疗AP具有独特的优势,研究发现中药茵陈陈承气汤、紫杉醇、芸香苷及大黄素均可通过不同的机制诱导胰腺腺泡细胞凋亡,减轻实验性AP的严重程度^[34-37]。

总之,人体的胰腺是位于腹膜后位的消化

器官, 以外分泌方式分泌由胰腺腺泡细胞合成的人体所需多种消化酶(原), 因位置深在轻度病变不易察觉. 在各种致病因素影响下, 一旦具有潜在危害性的消化酶原在胰腺内提前激活, 必然导致组织坏死和炎症反应过程. 酶的消化作用、细胞与组织坏死和炎症反应相互促进, 形成病理性交互式放大反应, 失去控制将发展为SIRS, MODS, 病情危笃. 胰腺腺泡细胞的凋亡在其中起到缓冲的自我保护性作用, 抑制了胰酶的活化/释放, 减少坏死, 减轻炎症反应. 正如实验中观察到的, 轻度AP伴随较多凋亡, 而SAP则更多的是坏死, 但在SAP的急性期晚期也会出现凋亡增加, 在恢复期出现导管管状复合体的增生和胰腺组织修复. 因此, 还应辨证看待AP过程中胰腺腺泡细胞的凋亡, 过度的凋亡也会加重胰腺组织损伤及影响损伤后修复. 深入探讨其在AP病理性反应中的地位与作用和相互关系, 即腺泡细胞内胰酶的异常激活既可导致坏死又可诱导凋亡, 中性粒细胞与炎症介质既促进坏死也可引起凋亡, 凋亡与坏死在一定条件下可以相互转化而不完全对立等. 在此基础上, 明确腺泡细胞凋亡在AP进程中的时间和空间特异性, 阐明其机制和调控途径, 最终探寻出应用于临床的特异性治疗措施.

5 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: C1295-1304
- 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
- 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: C982-993
- He ZJ, Podkietnova I, Alho H, Sand J, Nordback I. Apoptosis in acute pancreatitis. *Ann Chir Gynaecol* 2000; 89: 65-67
- Green DR. Overview: apoptotic signaling pathways in the immune system. *Immunol Rev* 2003; 193: 5-9
- 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
- Jeyarajah DR, Kielar M, Gokaslan ST, Lindberg G, Lu CY. Fas deficiency exacerbates cerulein-induced pancreatitis. *J Invest Surg* 2003; 16: 325-333
- Li ZD, Ma QY, Xu J, Li M. Colocalized expression of Fas and Fas-ligand in acute pancreatitis and its correlation with cell apoptosis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2006; 26: 25-29
- Gallagher SF, Yang J, Baksh K, Haines K, Carpenter H, Epling-Burnette PK, Peng Y, Norman J, Murr MM. Acute pancreatitis induces FasL gene expression and apoptosis in the liver. *J Surg Res* 2004; 122: 201-209
- Beil M, Leser J, Lutz MP, Gukovskaya A, Seufferlein T, Lynch G, Pandol SJ, Adler G. Caspase 8-mediated cleavage of plectin precedes F-actin breakdown in acinar cells during pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G450-460
- 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
- Gukovskaya AS, Gukovsky I, Jung Y, Mouria M, Pandol SJ. Cholecystokinin induces caspase activation and mitochondrial dysfunction in pancreatic acinar cells. Roles in cell injury processes of pancreatitis. *J Biol Chem* 2002; 277: 22595-22604
- Petersen OH, Burdakova N. The specificity of Ca²⁺ signalling. *Acta Physiol Hung* 2002; 89: 439-450
- Yu JH, Kim H, Kim KH. Calcium-dependent apoptotic gene expression in cerulein-treated AR42J cells. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1010: 66-69
- Masamune A, Sakai Y, Satoh A, Fujita M, Yoshida M, Shimosegawa T. Lysophosphatidylcholine induces apoptosis in AR42J cells. *Pancreas* 2001; 22: 75-83
- 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: 2773-2777
- Frossard JL, Rubbia-Brandt L, Wallig MA, Benathan M, Ott T, Morel P, Hadengue A, Suter S, Willecke K, Chanson M. Severe acute pancreatitis and reduced acinar cell apoptosis in the exocrine pancreas of mice deficient for the Cx32 gene. *Gastroenterology* 2003; 124: 481-493
- Song JY, Lim JW, Kim H, Morio T, Kim KH. Oxidative stress induces nuclear loss of DNA repair proteins Ku70 and Ku80 and apoptosis in pancreatic acinar AR42J cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 36676-36687
- O'Neill S, O'Neill AJ, Conroy E, Brady HR, Fitzpatrick JM, Watson RW. Altered caspase expression results in delayed neutrophil apoptosis in acute pancreatitis. *J Leukoc Biol* 2000; 68: 15-20
- 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
- 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
- Rau B, Paszkowski A, Esber S, Gansauge F, Poch B, Beger HG, Moller P. Anti-ICAM-1 antibody modulates late onset of acinar cell apoptosis and early necrosis in taurocholate-induced experimental acute pancreatitis. *Pancreas* 2001; 23: 80-88
- Gukovskaya AS, Gukovsky I, Zaninovic V, Song

■名词解释

Caspase: 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶, 是一组具有相似氨基酸序列、空间结构和底物特异性的酶, 是细胞凋亡调控途径的关键效应酶.

■同行评价

本文阐述了AP时胰腺腺泡细胞凋亡与疾病严重程度关系及其机制,目的在于进一步探讨防治AP新的有效措施。文章目的明确,段落条理清晰,论据有力,文字简洁,有先进性,且对AP临床和理论研究都有较大的意义。

- M, Sandoval D, Gukovsky S, Pandol SJ. Pancreatic acinar cells produce, release, and respond to tumor necrosis factor- α . Role in regulating cell death and pancreatitis. *J Clin Invest* 1997; 100: 1853-1862
- 25 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
- 26 Gaiser S, Ahler A, Gundling F, Kruse ML, Savkovic V, Selig L, Teich N, Tomasini R, Dagorn JC, Mossner J, Keim V, Bodeker H. Expression of mutated cationic trypsinogen reduces cellular viability in AR4-2J cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 721-728
- 27 Yu JH, Lim JW, Kim KH, Morio T, Kim H. NADPH oxidase and apoptosis in cerulein-stimulated pancreatic acinar AR42J cells. *Free Radic Biol Med* 2005; 39: 590-602
- 28 Lupia E, Goffi A, De Giuli P, Azzolino O, Bosco O, Patrucco E, Vivaldo MC, Ricca M, Wymann MP, Hirsch E, Montrucchio G, Emanuelli G. Ablation of phosphoinositide 3-kinase- γ reduces the severity of acute pancreatitis. *Am J Pathol* 2004; 165: 2003-2011
- 29 Tachibana I, Imoto M, Adjei PN, Gores GJ, Subramaniam M, Spelsberg TC, Urrutia R. Overexpression of the TGF β -regulated zinc finger encoding gene, TIEG, induces apoptosis in pancreatic epithelial cells. *J Clin Invest* 1997; 99: 2365-2374
- 30 Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Palejwala A, Tepikin AV, Petersen OH, Watson AJ. Menadione-induced apoptosis: roles of cytosolic Ca(2+) elevations and the mitochondrial permeability transition pore. *J Cell Sci* 2002; 115: 485-497
- 31 Hahm KB, Kim JH, You BM, Kim YS, Cho SW, Yim H, Ahn BO, Kim WB. Induction of apoptosis with an extract of *Artemisia asiatica* attenuates the severity of cerulein-induced pancreatitis in rats. *Pancreas* 1998; 17: 153-157
- 32 Cosen-Binker LI, Binker MG, Cosen R, Negri G, Tiscornia O. Relaxin prevents the development of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1558-1568
- 33 Chao KC, Chao KF, Chuang CC, Liu SH. Blockade of interleukin 6 accelerates acinar cell apoptosis and attenuates experimental acute pancreatitis *in vivo*. *Br J Surg* 2006; 93: 332-338
- 34 尚东, 关凤林, 陈海龙, 杨佩满, 辛毅, 刘忠, 聂凤宇, 胡爱萍. 茵陈承气汤对大鼠急性出血坏死性胰腺炎腺泡细胞凋亡及调控基因的影响. *中国中西医结合外科杂志* 2002; 8: 70-73
- 35 邵宏伟, 齐清会. 紫杉醇诱导胰腺腺泡细胞凋亡与减轻急性胰腺炎严重度的研究. *中华普通外科杂志* 2003; 18: 307-308
- 36 汪琳, 武征, 赵维中, 高锟. 芸香苷静脉输注对大鼠急性胰腺炎腺泡细胞凋亡的影响及机制. *中国药理学通报* 2006; 22: 441-446
- 37 潘亮, 袁耀宗, 章永平, 乔敏敏, 翟祖康. 大黄素诱导急性胰腺炎腺泡细胞凋亡机制的实验研究. *胰腺病学* 2002; 2: 214-217

电编 张敏 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

中国学术期刊综合引证报告(2006)

本刊讯 根据《中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)》2005年6182种统计刊源析出的214万条中国期刊引文数据库及CNKI“中国期刊网”中心网站2005-01/12全文下载记录(1.5亿篇次)的大样本数据统计分析得到:世界华人消化杂志[标准刊号: ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R; 类目名称: 医药科学\临床医学\呼吸及消化系统疾病(YK5.2.3)]总被引频次为2471, 影响因子为0.661, 5年影响因子为0.644, 即年指标为0.079, 他引总引比为0.73, 被引期刊数为491, 被引半衰期为4.6, 2005载文量为768, 基金论文比为0.44, Web即年下载率为0.6. [中国学术期刊(光盘版)电子杂志社; 中国科学文献计量评价研究中心].