



急性胰腺炎与氧化应激

王艳红, 冯志杰, 郝晓

■背景资料

急性胰腺炎的发病机制目前并不十分清楚, 氧化应激在急性胰腺炎发病机制中的作用以及抗氧化治疗是当前研究的热点, 因此探讨急性胰腺炎与氧化应激的关系具有重要的临床意义。

王艳红, 冯志杰, 郝晓, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000
通讯作者: 冯志杰, 050000, 河北省石家庄市, 河北医科大学第二医院消化内科. zhijiefeng2005@126.com
电话: 0311-87222951
收稿日期: 2007-01-15 接受日期: 2007-02-08

Wang YH, Feng ZJ, Hao X. Relationship between acute pancreatitis and oxidative stress. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2007;15(11):1266-1272

Relationship between acute pancreatitis and oxidative stress

Yan-Hong Wang, Zhi-Jie Feng, Xiao Hao

Yan-Hong Wang, Zhi-Jie Feng, Xiao Hao, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China
Correspondence to: Zhi-Jie Feng, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. zhijiefeng2005@126.com

Received: 2007-01-15 Accepted: 2007-02-08

Abstract

Under the imbalance between generation of reactive oxygen species and inadequate antioxidant defense systems, oxidative stress can cause cell damage either directly or indirectly through altering signaling pathways. It is the etiopathogenesis and also the consequence of many diseases. Oxidative injury plays an important role not only in the pathogenesis of acute pancreatitis (AP) but also in pancreatitis-induced damages of other organs such as heart, liver, lung, kidney, alimentary canal and so on. Oxidative stress can produce a higher level of reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS), which induce inflammatory reaction and microcirculation disturbance, and cell necrosis or apoptosis, leading to pancreatic inflammation and multiple organ dysfunction syndromes. The antioxidants can decrease the production of oxygen free radicals (or directly scavenge them), protect the antioxidant enzyme activity, reinforce the antioxidative capacity of bodies, and consequently play an obvious therapeutic effect on AP.

Key Words: Acute pancreatitis, Oxidative stress

摘要

氧化应激是在机体内活性氧生成和抗氧化物质失衡状态下, 直接或间接通过信号转导通路引起细胞的损伤, 是许多疾病的病因, 同时又是许多疾病发生、发展的结果。研究表明, 氧化应激在急性胰腺炎的发病中发挥重要作用, 还与胰腺炎时胰腺外器官, 如心、肝、肺、肾、消化道等的损伤有密切联系。氧化应激产生大量的活性氧和活性氮, 引起炎症反应及微循环障碍, 通过不同途径引起细胞坏死或凋亡, 造成胰腺及其他脏器的功能障碍甚至衰竭。抗氧化剂可减少氧自由基的产生或直接清除机体产生的氧自由基, 并增强机体的抗氧化能力, 对急性胰腺炎具有较好的治疗作用。

关键词: 急性胰腺炎; 氧化应激

王艳红, 冯志杰, 郝晓. 急性胰腺炎与氧化应激. 世界华人消化杂志 2007;15(11):1266-1272
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1266.asp>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是由于多种原因引起的胰腺自身消化性疾病, 急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)由于并发多脏器功能衰竭, 病情凶险, 常常危及患者的生命。氧化应激(oxidative stress)是在机体内活性氧生成和抗氧化物质失衡状态下, 直接或间接通过信号转导通路引起细胞的损伤^[1], 是许多疾病的病因, 同时又是许多疾病发生、发展的结果。目前研究表明, 氧化应激在AP的发病中发挥重要作用, 还与胰腺炎时胰腺外器官的损伤有密切的联系^[2]。本文就氧化应激对AP的影响作一综述。

1 氧化应激的概念

氧化应激是由活性氧(reactive oxygen species,

ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)的大量生成, 或机体内源性抗氧化保护能力下降引起的组织氧化损伤过程。在很多危重疾病中, 如脓毒血症、烧伤、AP、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、艾滋病(AIDS)及肺损伤等, 都会出现ROS, RNS增加和抗氧化能力下降^[3]。ROS, RNS的大量产生在炎症和休克方面起着重要作用^[4]。既往认为, ROS, RNS是有害物质, 但近来的研究指出, 这些物质作为强大的信使分子与基因调节有关^[5], 他可以参与蛋白磷酸化、钙离子信息传递及转录因子激活等过程^[5], 可以广泛参与细胞生长、转化、凋亡及衰老等途径的调节^[6]。Martin *et al*^[7]通过研究表明, ROS具有双重作用, 低剂量可影响细胞信号传递, 而大剂量可损伤DNA, 因而认为ROS剂量是决定细胞反应的关键指标, 用小剂量ROS刺激细胞, 其信号传递系统被激活, 当ROS浓度过高时, 会对生物大分子DNA、蛋白质和脂质等造成损伤。

生物膜中含有许多不饱和脂肪酸, 极容易受ROS的进攻发生脂质过氧化(lipid peroxidation), 脂质过氧化是不饱和脂肪酸氧化降解的链反应过程, 有启动、延伸、终止3个阶段。脂质过氧化过程的延伸阶段产生多种自由基, 如脂过氧自由基、脂氧自由基和脂自由基。终止阶段产生多种小分子产物, 如丙二醛(malondialdehyde, MDA)等, 这些产物可以引起多种细胞功能的损伤, 并且和多种疾病的发生、发展有密切关系, 是疾病早期严重程度的一个重要的标志物^[8]。氧化应激产生的大量ROS可通过不同途径引起细胞坏死或凋亡: (1)引起线粒体功能紊乱, 类脂膜及溶酶体膜破坏^[9]; (2)破坏细胞质Ca²⁺内环境的稳定^[10], 引起细胞内Ca²⁺超载。自由基引起的细胞膜脂质过氧化增强, 使膜的液态性和流动性减弱, 通透性增强, 细胞外Ca²⁺内流增加导致细胞死亡^[11]; (3)导致胰腺泡细胞线粒体膜上的凋亡相关基因Bax基因^[12]和p53基因^[13]活化及细胞色素C释放; (4)活化氧化应激敏感的转录因子核因子-κB(nuclear factor kappaB, NF-κB)^[14-18]; (5)激活c-Jun氨基末端激酶(JNK)和p38丝裂原活化的蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)通路^[19-20]; (6)激活CD95受体, 诱导细胞凋亡^[21]; (7)诱导炎症介质的产生。

2 氧化应激在AP中的作用

2.1 氧化应激对胰腺组织的影响 AP是一种炎症

反应所致的胰腺泡细胞损伤、间质水肿和出血, 并且可以导致局部和全身并发症^[14]。各种因素如胆结石、酒精、局部缺血、遗传等因素似乎都首先影响胰腺泡细胞^[22], 引起胰腺泡细胞胰酶的激活, 随着胰蛋白酶原被激活转化为胰蛋白酶, 诱发局部炎症反应, 炎性介质产生, 多核中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞释放溶酶体酶、氧自由基(oxygen free radicals, OFR)、血管活性物质和促炎反应介质^[9]。在AP发展中, OFR及其衍生物作为分子起源在胰腺损害的过程中起重要作用, 其中过氧化氢、超氧化物、羟基及单态氧(singlet oxygen)是造成细胞损害的主要因素, 这些高度的活化物质可通过脂肪酸过氧化作用造成的类脂膜破坏及溶酶体膜破坏。OFR可激活补体, 促进白细胞黏附、活化和迁移^[23], 能够损伤内皮细胞的完整性, 增加毛细血管的通透性, 造成循环血量的丢失, 引起微循环障碍, 加重胰腺损伤^[24]。循环中产生的OFR破坏毛细血管内皮, 在加速AP的进程中发挥作用^[9]。在AP的炎症应答过程中, 致炎因子和氧化应激发挥协同作用, 致炎因子和氧化应激触发共同的信号传导通路, 主要通过MAPK和NF-κB激活, 导致了炎症的级联扩增^[14]。Urunuela *et al*^[25]对胰胆管阻塞诱导的大鼠AP模型进行了研究, 结果表明, 在AP早期, 胰腺泡OFR产生明显增加, 同时胰腺谷胱甘肽(glutathione, GSH)明显减少, 脂质过氧化反应在胰胆管阻塞6 h后明显增强, 表明细胞的抗氧化作用减弱。Ramudo *et al*^[26]研究显示, 于胰胆管阻塞后6 h胰泡细胞产生TNF-α, 此时胰腺发生的氧化应激反应最强烈, 直到AP发生12 h后, 单核细胞才产生TNF-α, 认为TNF-α是AP早期转录水平增加较早的细胞因子, 能促进炎症部位白细胞聚集和活化, 活化的白细胞又可产生大量OFR。因此, 致炎因子特别是TNF-α和氧化应激在AP中的相互作用形成了一个恶性循环^[14]。Keck *et al*^[27]的研究发现, 在AP存在器官灌注急剧减少及细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达增加, 通过氧自由基清除剂二甲基亚砜(dimethylsulfoxide, DMSO)治疗后, 能明显改善胰腺微循环, 减少了ICAM-1表达和随后白细胞黏附。在大鼠AP中通过电镜观察发现, 胰腺泡细胞内空泡形成、线粒体损伤、内质网膨胀、核染色质聚集, 向核膜靠拢, 其胰腺损伤伴随着组织中MDA水平的增加, 以及过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(gluta-

■创新盘点
本文从氧化应激入手, 总结了近5年来国内外的研究情况, 多方面探讨氧化应激在急性胰腺炎发病中的作用机制和不同抗氧化剂对急性胰腺炎的治疗作用。

■应用要点

目前对于急性胰腺炎的抗氧化治疗还主要集中在动物实验上,但其临床疗效尚有待于进一步证实,抗氧化治疗为今后急性胰腺炎的临床治疗提供了一个新的思路。

thione peroxidase, GPx)活力和总GSH水平下降^[28]。因此可见,氧化应激在AP的发病中有重要作用,通过测定氧化应激指标可以反映疾病的严重程度。此外, Yoo *et al*^[29]通过对大鼠慢性纤维化胰腺炎给予抗氧化剂DA-9601进行治疗后可以看出,氧化应激在慢性纤维化胰腺炎发病中也起着重要的作用。

2.2 氧化应激对胰腺外主要器官的影响 AP最初局限在胰腺,随着疾病的发展可导致局部和全身并发症^[14],甚至多脏器功能衰竭(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),其中微循环障碍和ROS生成是两个重要的发病机制。早期产生的炎性介质诱发胰腺局部和胰腺外器官的细胞损伤,ROS是这些炎症介质的代表。在胰腺炎相关的MODS中,ROS直接造成细胞损伤,并调节细胞间的信号传导,并与白细胞活化、细胞因子产生、内皮功能障碍及微循环功能障碍有关。ROS除了影响细胞间的信号传导外,还影响细胞内的功能,激活转录因子NF-κB,从而调节炎症因子的表达^[30]。在SAP,腹腔产生大量的胰腺炎相关性腹水(pancreatitis-associated ascitic fluids, PAAF),渗出物中含有多种被激活的酶类和具有生物活性的有毒物质,这些物质被吸收入血,激活单核巨噬细胞系统,释放各种炎性介质、细胞因子,引起全身炎性反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),并相继出现休克、ARDS、心、肝、肾、消化道功能障碍甚至衰竭。(1)肝脏。肝脏是人体清除OFR的“门户”,肝脏内产生大量的还原型GSH发挥抗氧化作用。AP的多脏器损害以肝损害发生较早、更常见,肝损害的发生率和肝细胞受损程度与胰腺炎病情的轻重呈正相关^[31],其原因主要是胰腺与肝脏在解剖位置、生理功能和血流动力学方面关系密切。胰腺炎时,释放的各种炎症介质、毒性物质、OFR等均会导致肝细胞变性坏死和肝小叶细胞内线粒体、溶酶体破坏,使ATP合成障碍,磷酸化作用受阻,造成肝脏对营养物质、酶代谢和毒性产物清除等功能异常。临幊上轻者可有胆红素和谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)等酶的增高,重者则出现肝性脑病、低蛋白血症、凝血功能障碍甚至肝功能衰竭等。Esrefoglu *et al*^[2]的研究表明,在蛙皮素诱导的AP大鼠中,胰腺和肝脏损伤与组织中MDA水平明显升高和CAT, GPx活力显著降低相关,并可以看到肝细胞变性、细胞内空泡形成、血管聚集、窦状扩张及炎性浸润。

Folch-Puy *et al*^[32]研究发现,在AP中血浆TNF-α水平增加,TNF-α mRNA在肝脏中严重过度表达,并伴有NF-κB的激活,通过原位杂交法显示,TNF-α的过度表达主要集中在肝细胞,另外胰腺炎相关蛋白作为一种胰腺应激蛋白在AP中过度表达,通过它的释放可诱导肝脏TNF-α表达及随后循环中TNF-α水平增加;(2)肺脏。ARDS是SAP常见并发症,其临床表现为低氧和呼吸困难,ARDS与早期出现的循环衰竭将导致氧输送障碍,是患者死亡的重要原因。SAP因感染(内毒素)、休克等活化补体,激活分叶核细胞、单核巨噬细胞、肺泡上皮细胞和内皮细胞等,释放一系列介质和酶,包括OFR、血栓素A₂(TXA₂)、白三烯、血小板活化因子(PAF)、IL-2、TNF-α及溶酶体酶等,导致肺泡上皮细胞和内皮细胞损伤,其中II型肺泡细胞在ARDS早期即受损,致表面活性物质合成减少或功能降低,导致肺泡表面张力增高和肺顺应性下降,发生肺泡水肿,这是SAP容易发生ARDS的机制之一。此外,胰蛋白酶等溢出消化道,可经门静脉、体循环及淋巴途径进入肺循环,直接损伤肺毛细胞管和I, II型肺泡细胞,大量炎性介质进入体循环,导致全身广泛性损伤,最后出现MODS。Granell *et al*^[33]研究表明,AP早期ARDS的发生与血液中促炎介质释放有关,在肺上皮细胞诱导P-选择蛋白(P-selectin)表达,这种表达与通过循环中的黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)产生的超氧化物自由基有关。有实验证明OFR可以促进内源性ICAM-1表达,AP时大鼠肺组织ICAM-1基因过度表达,且与AP合并急性肺损伤的严重程度具有相关性^[34],生成大量的炎性因子和炎症递质,刺激肺血管内皮细胞表达黏附分子,如P-选择素(P-selectin)和E-选择素(E-selectin),促进中性粒细胞浸润,造成胰腺和肺组织损伤^[35-36]。一方面,ICAM-1高表达可显著减少胰腺和肺毛细血管血流量,增加毛细血管通透性,降低毛细血管血流速度,引起胰腺和肺脏微循环障碍^[37];另一方面,ICAM-1高表达可诱导中性粒细胞在肺脏聚集,导致肺损伤^[38]。Osman *et al*^[39]通过兔胰管逆行注射50 g/L鹅脱氧胆酸和导管结扎诱导AP,能够产生大量的IL-8,30 min后给予IL-8 mAb WS-4处理,3-4 h后,血清中IL-8和TNF-α明显下降,肺中CD11b和CD18阳性细胞数量和中性粒细胞浸润显著减少,认为IL-8在介导AP肺损伤中发挥着重要的作用;(3)肾脏。SAP时胰腺外器官损伤中肾功能障碍(胰性肾病)发生率约14%-43%,发

展至急性肾功能衰竭后死亡率高达71%-84%^[40]. SAP肾损害的主要形态学表现为不同程度的肾小管上皮细胞变性坏死、肾小球淤血缺血、肾小管蛋白管型或红细胞管型, 以及中性粒细胞浸润. Gilgenast *et al*^[41]研究表明, 给予30 g/L和50 g/L牛磺胆酸钠胰胆管内注射诱导AP后, 肾内MDA急剧升高, 说明氧化应激在SAP肾损伤中发挥了重要作用. 肾脏氧供应丰富, ROS产生机会较多, 和其他器官一样, 应激状态时肾脏内抗氧化酶功能降低, 脂质过氧化物堆积, ROS生成和清除平衡受到破坏. TNF- α 在SAP发展过程中, 可诱导IL-1 β 和IL-6的产生, 并作用内皮细胞使其血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)活性降低, 加重肾缺血和形成血栓, 还能激活炎症细胞和一氧化氮(nitric oxide, NO)与OFR释放, 直接造成肾组织损害; (4)肠道. AP早期由于应激反应的发生, 为保证心脑等重要器官的血供, 肠壁血供减少, 肠黏膜灌注降低, 导致黏膜缺血、绒毛顶端细胞坏死脱落, 黏膜通透性增强, 免疫屏障功能下降, 引起肠道黏膜功能损害、细菌过量繁殖和大量内毒素产生, 发生肠道细菌移位, 激发MODS和SIRS. 小肠易发生缺血再灌注损伤是因为小肠血管内皮中的XO和黄嘌呤脱氢酶(xanthine dehydrogenase, XD)活性在体内各脏器中是最高的, 再灌注时易产生大量OFR, 造成肠道的氧化性损害; (5)心血管. AP心血管损害包括心功能改变、心律失常、休克、中毒性心肌炎、心包炎、心肌梗死等, 由于血管通透性增强, 胰腺区及腹腔广泛出血、渗出可导致有效循环血量不足, 发生心功能不全或休克. ROS可通过对Na⁺, K⁺-ATP酶本身直接的损伤及对Na⁺, K⁺-ATP酶所处微环境的改变, 导致Na⁺, K⁺-ATP酶活力下降^[42]. 细胞内产生的ROS所引起的继发性氧化应激反应对心肌细胞凋亡的发生也起着重要的作用^[43]. OFR可以使细胞膜脂质过氧化、蛋白质变性、酶失活、细胞内DNA链断裂, 从而诱导细胞凋亡, 而抑制凋亡的基因Bcl-2主要分布于线粒体内膜、细胞内膜表面、核膜等膜结构, OFR使Bcl-2基因受阻, 进一步促进心肌细胞的凋亡^[44].

3 抗氧化治疗

AP氧化应激损害是OFR产生增加和抗氧化能力减弱的结果, 抗氧化剂可减少OFR产生或直接清除机体产生的OFR, 并增强机体的抗氧化能力.

3.1 非酶性抗氧化剂

目前, 常用的非酶性抗氧化化

剂有: 抗坏血酸维生素C、维生素E、甘露醇、N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)等. 他们单用或联合应用能减少AP及其并发症的死亡率, 减轻细胞损害, 改善微循环, 减少组织脂质过氧化反应. 抗坏血酸维生素C和维生素E属于阻断性抗氧化剂, 已广泛用于各种疾病的抗氧化治疗. NAC作为一种黏液溶解剂, 在临幊上主要用于治疗呼吸系统疾病. 近年来, 在AP实验动物应用NAC治疗, 可明显减轻胰腺组织损害^[2,28,45-46]及全身器官损伤. Sevillano *et al*^[47]在阻断胰管制备AP的研究中, 通过测量MDA水平, 发现NAC可以在AP早期避免GSH降解, 防止胰腺细胞过氧化损伤, 并保持胰腺细胞内Ca²⁺内环境稳定, 防止胰腺的损伤. NAC还可以通过抑制ROS生成来抑制NF- κ B活性, 进而减轻胰腺损伤^[45]. Ramudo *et al*^[46]通过建立大鼠AP的研究, 显示胰腺腺泡细胞TNF- α 产生明显增多, 6 h后促炎反应减弱, 胰胆管阻塞3 h后, 腺泡细胞无法产生IL-10, 而在NAC(50 mg/kg)治疗组, 维持和提高了AP早期胰腺细胞产生IL-10的能力, 减轻了腺泡细胞氧化性损伤. Esrefoglu *et al*^[28]研究表明, 抗坏血酸维生素C和NAC联合治疗, 可有效的保护蛙皮素诱导的大鼠胰腺炎胰腺腺泡细胞的结构和组织抗氧化酶活性, 从而减轻胰腺损伤.

3.2 褪黑激素(melatonin, MLT) MLT是由松果体分泌的一种神经内分泌激素, 能有效清除羟自由基, 是目前发现的最强的羟自由基清除剂, 早期的实验证明, MLT清除羟自由基的能力高于GSH、甘露醇, 清除过氧化基团的能力强于维生素E. MLT还能通过改变SOD、GPx等酶活性, 提高机体抗氧化能力. MLT可能因其自由基清除和抗氧化活性, 包括对组织中性粒细胞浸润的抑制起到保护作用^[48], 已广泛用于实验性大鼠胰腺炎的治疗. 在蛙皮素诱导的大鼠AP中, 应用MLT治疗后, 能减少了局部PGs的生成, 且大剂量比小剂量更有效^[49]. Esrefoglu *et al*^[50]研究表明, 给予MLT治疗后, 通过观察脂质过氧化反应数量改变和抗氧化物酶如SOD, CAT, GPx和GSH水平变化, 认为MLT可有效减轻胰腺损伤. Munoz-Casares *et al*^[51]研究了MLT腹腔注射对缺血再灌注损伤造成大鼠AP的影响, 通过测定氧化应激指标(SOD、CAT、GSH、脂过氧化物等)及腺体外分泌功能(脂肪酶、淀粉酶等), 认为MLT能够阻止氧化应激发生和组织损伤, 促进胰腺功能恢复.

■名词解释

1 活性氧(reactive oxygen species, ROS): 是指一组含有化学性质活泼的含氧功能基团的化合物, 包括含氧自由基、氢过氧化物、脂质过氧化物、脂质过氧化物等.

2 活性氮(reactive nitrogen species, RNS): 正常代谢产生的一氧化氮(NO)和过氧亚硝酸根(ONOO⁻), 因分子中有氮又称为活性氮分子, 在细胞代谢过程中具有重要意义.

3 胰腺炎相关性腹水(pancreatitis-associated ascitic fluids, PAAF): 是指含有胰酶的胰液渗漏进入腹腔, 引起慢性炎症, 导致大量液体在腹腔内聚集.

■同行评价

本文全面介绍了氧化应激的概念,与急性胰腺炎的关系和治疗进展,资料全面,条理清晰,文献较新,对急性胰腺炎的研究有一定指导意义。

3.3 硫辛酸(lipoic acid, LA) LA是一个二硫化合物,为硫辛酸乙酰转移酶的辅酶,具有氧化型(*α*-lipoic acid, ALA)和还原型(dihy-drolipoic acid, DHLA)。近来研究发现,LA具有强效的抗氧化作用,可以直接清除OFR,阻断脂质过氧化。LA诱导GSH的合成,恢复细胞氧化还原稳态,减少细胞氧化损伤^[52]。LA可使氧化还原敏感性转录因子NF-κB失活,从而改善内皮细胞功能。LA还可通过减少ROS,抑制许多氧化还原敏感信号通路。Park *et al*^[53]实验研究表明,给予ALA(1 mg/kg)ip后,能够明显减轻胰腺重量/体质量及血清脂肪酶和淀粉酶水平。

3.4 硫氧还原蛋白-1(Thioredoxin-1, TRX-1) TRX-1是一种内源性氧化还原蛋白,具有抗氧化和抗炎作用,对细胞具有保护作用。血清中TRX-1水平可以反映氧化应激状况^[54]。Ohashi *et al*^[55]通过ip胆囊收缩素类似物诱导AP,给予重组hTRX-1注射后,能够抑制中性粒细胞浸润,减少了胰腺和肺脏炎症,降低了死亡率。

3.5 蛋白酶抑制剂 蛋白酶抑制剂MG132可以抑制钙蛋白酶和组织蛋白酶活性,通过阻断蛋白酶体,诱导热休克蛋白72的表达。Letoha *et al*^[56]在大鼠AP造模前给予MG132(10 mg/kg)预处理,显示MG132明显降低了血清淀粉酶、胰腺重量/体质量、胰腺髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)的活化、致炎因子聚集及胰腺相关蛋白表达,胰腺和血清中GSH, MDA, SOD都得到了改善,能够明显抑制NF-κB的抑制物IκB降解和随后NF-κB活化,增加了热休克蛋白72表达。

3.6 DA-9601 DA-9601是一种具有抗炎和抗氧化作用的植物化学物质。Yoo *et al*^[29]通过反复ip蛙皮素5 wk诱导大鼠慢性纤维化胰腺炎模型,并给予DA-9601进行治疗,治疗后与对照组相比,MPO和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)水平明显降低,细胞保护蛋白如热休克蛋白70、金属硫蛋白升高,对慢性纤维化胰腺炎的具有一定治疗作用。

3.7 复合抗氧化治疗(multiple antioxidant, MAOX) 抗氧化剂可以有效抑制脂质过氧化,从而减少组织的氧化性损伤,近来有人采用多种抗氧化剂联合治疗,起到更好的治疗作用。Hardman *et al*^[57]采用硒(15 mg/kg)、维生素C(30 mg/kg)和NAC(300 mg/kg)联合治疗L-精氨酸诱导的AP,结果表明,AP以组织水肿、中性粒细胞浸润、腺泡细胞脱颗粒和血清淀粉酶升高为特点,早期给予MAOX治疗能够减少肺脏MPO和支气管

灌洗蛋白、腺泡膨胀、脱颗粒及胰腺实质炎症细胞浸润,说明早期应用MAOX治疗更能有效改善胰腺和肺脏损伤。

4 参考文献

- Dryden GW Jr, Deaciuc I, Arteel G, McClain CJ. Clinical implications of oxidative stress and antioxidant therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7: 308-316
- Esrefoglu M, Gul M, Ates B, Batcioglu K, Selimoglu MA. Antioxidative effect of melatonin, ascorbic acid and N-acetylcysteine on caerulein-induced pancreatitis and associated liver injury in rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 259-264
- Roth E, Manhart N, Wessner B. Assessing the antioxidative status in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 161-168
- Genovese T, Mazzon E, Di Paola R, Muia C, Crisafulli C, Menegazzi M, Malleo G, Suzuki H, Cuzzocrea S. Hypericum perforatum attenuates the development of cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Shock* 2006; 25: 161-167
- Dubinina EE. The role of reactive oxygen species as signal molecules in tissue metabolism in oxidative stress. *Vopr Med Khim* 2001; 47: 561-581
- Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol* 2002; 30: 620-650
- Martin KR, Barrett JC. Reactive oxygen species as double-edged swords in cellular processes: low-dose cell signaling versus high-dose toxicity. *Hum Exp Toxicol* 2002; 21: 71-75
- Abu-Hilal M, McPhail MJ, Marchand L, Johnson CD. Malondialdehyde and superoxide dismutase as potential markers of severity in acute pancreatitis. *JOP* 2006; 7: 185-192
- Tadao M, Yuji O. Role of free radicals in the development of severe acute pancreatitis. *Nippon Rinsho* 2004; 62: 2015-2020
- Martinez-Burgos MA, Granados MP, Gonzalez A, Rosado JA, Yago MD, Salido GM, Martinez-Victoria E, Manas M, Pariente JA. Involvement of ryanodine-operated channels in tert-butylhydroperoxide-evoked Ca²⁺ mobilisation in pancreatic acinar cells. *J Exp Biol* 2006; 209: 2156-2164
- Watson F, Edwards SW. Stimulation of primed neutrophils by soluble immune complexes: priming leads to enhanced intracellular Ca²⁺ elevations, activation of phospholipase D, and activation of the NADPH oxidase. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 247: 819-826
- Buccellato LJ, Tso M, Akinci OI, Chandel NS, Budinger GR. Reactive oxygen species are required for hyperoxia-induced Bax activation and cell death in alveolar epithelial cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 6753-6760
- Ueda S, Masutani H, Nakamura H, Tanaka T, Ueno M, Yodoi J. Redox control of cell death. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4: 405-414
- Pereda J, Sabater L, Aparisi L, Escobar J, Sandoval J, Vina J, Lopez-Rodas G, Sastre J. Interaction between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis. *Curr Med Chem* 2006; 13: 2775-2787
- Telek G, Ducroc R, Scoazec JY, Pasquier C,

- Feldmann G, Roze C. Differential upregulation of cellular adhesion molecules at the sites of oxidative stress in experimental acute pancreatitis. *J Surg Res* 2001; 96: 56-67
- 16 Li M, Cai JF, Chiu JF. Arsenic induces oxidative stress and activates stress gene expressions in cultured lung epithelial cells. *J Cell Biochem* 2002; 87: 29-38
- 17 Haddad JJ. Oxygen-sensitive pro-inflammatory cytokines, apoptosis signaling and redox-responsive transcription factors in development and pathophysiology. *Cytokines Cell Mol Ther* 2002; 7: 1-14
- 18 Yu JH, Lim JW, Namkung W, Kim H, Kim KH. Suppression of cerulein-induced cytokine expression by antioxidants in pancreatic acinar cells. *Lab Invest* 2002; 82: 1359-1368
- 19 Yoon SO, Yun CH, Chung AS. Dose effect of oxidative stress on signal transduction in aging. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 1597-1604
- 20 Dabrowski A, Boguslowicz C, Dabrowska M, Tribillo I, Gabrylewicz A. Reactive oxygen species activate mitogen-activated protein kinases in pancreatic acinar cells. *Pancreas* 2000; 21: 376-384
- 21 Gouaze V, Andrieu-Abadie N, Cuvillier O, Malagarie-Cazenave S, Frisach MF, Mirault ME, Levade T. Glutathione peroxidase-1 protects from CD95-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2002; 277: 42867-42874
- 22 Klar E, Werner J. New pathophysiologic knowledge about acute pancreatitis. *Chirurg* 2000; 71: 253-264
- 23 Telek G, Regoly-Merei J, Kovacs GC, Simon L, Nagy Z, Hamar J, Jakab F. The first histological demonstration of pancreatic oxidative stress in human acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1252-1258
- 24 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
- 25 Urunuela A, Sevillano S, de la Mano AM, Manso MA, Orfao A, de Dios I. Time-course of oxygen free radical production in acinar cells during acute pancreatitis induced by pancreatic duct obstruction. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1588: 159-164
- 26 Ramudo L, Manso MA, Sevillano S, de Dios I. Kinetic study of TNF-alpha production and its regulatory mechanisms in acinar cells during acute pancreatitis induced by bile-pancreatic duct obstruction. *J Pathol* 2005; 206: 9-16
- 27 Keck T, Werner J, Banafshe R, Stalmann A, Schneider L, Gebhard MM, Herfarth C, Klar E. Oxygen radicals promote ICAM-1 expression and microcirculatory disturbances in experimental acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3: 156-163
- 28 Esrefoglu M, Gul M, Ates B, Yilmaz I. Ultrastructural clues for the protective effect of ascorbic acid and N-acetylcysteine against oxidative damage on cerulein-induced pancreatitis. *Pancreatology* 2006; 6: 477-485
- 29 Yoo BM, Oh TY, Kim YB, Yeo M, Lee JS, Surh YJ, Ahn BO, Kim WH, Sohn S, Kim JH, Hahm KB. Novel antioxidant ameliorates the fibrosis and inflammation of cerulein-induced chronic pancreatitis in a mouse model. *Pancreatology* 2005; 5: 165-176
- 30 Shi C, Andersson R, Zhao X, Wang X. Potential role of reactive oxygen species in pancreatitis-associated multiple organ dysfunction. *Pancreatology* 2005; 5: 492-500
- 31 张金华. 急性胰腺炎并肝损害52例临床分析. 中国综合临床 2003; 19: 708-709
- 32 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 TNFalpha expression in hepatocytes. *J Pathol* 2003; 199: 398-408
- 33 Granell S, Serrano-Mollar A, Folch-Puy E, Navajas D, Farre R, Bulbena O, Closa D. Oxygen in the alveolar air space mediates lung inflammation in acute pancreatitis. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 1640-1647
- 34 朱斌, 孙家邦, 张淑文, 李非, 刘爽, 崔叶青, 孙海晨. 粘附分子基因表达在大鼠急性坏死性胰腺炎肺损伤中的作用. 中华普通外科杂志 2003; 18: 20-22
- 35 Lundberg AH, Granger DN, Russell J, Sabek O, Henry J, Gaber L, Kotb M, Gaber AO. Quantitative measurement of P- and E-selectin adhesion molecules in acute pancreatitis: correlation with distant organ injury. *Ann Surg* 2000; 231: 213-222
- 36 Folch E, Prats N, Hotter G, Lopez S, Gelpi E, Rosello-Catafau J, Closa D. P-selectin expression and Kupffer cell activation in rat acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1535-1544
- 37 Foitzik T, Eibl G, Buhr HJ. Therapy for microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: comparison of delayed therapy with ICAM-1 antibodies and a specific endothelin A receptor antagonist. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 240-246; discussion 247
- 38 罗昆仑, 何振平, 李昆, 段恒春. 坏死性胰腺炎时某些粘附分子表达对中性粒细胞在肝脏聚集的影响. 中华消化杂志 1999; 19: 182-184
- 39 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
- 40 Pupelis G. Renal failure in acute pancreatitis. Timing of dialysis and surgery. *Przegl Lek* 2000; 57 Suppl 5: 29-31
- 41 Gilgenast O, Brandt-Nedelev B, Wiswedel I, Lipper H, Halangk W, Reinheckel T. Differential oxidative injury in extrapancreatic tissues during experimental pancreatitis: modification of lung proteins by 4-hydroxynonenal. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 932-937
- 42 游琪, 蔡久英. 氧化应激与心肌损伤的研究进展. 临床荟萃 2005; 20: 1127-1129
- 43 Das DK, Maulik N. Preconditioning potentiates redox signaling and converts death signal into survival signal. *Arch Biochem Biophys* 2003; 420: 305-311
- 44 von Harsdorf R, Li PF, Dietz R. Signaling pathways in reactive oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis. *Circulation* 1999; 99: 2934-2941
- 45 Seo JY, Kim H, Seo JT, Kim KH. Oxidative stress induced cytokine production in isolated rat pancreatic acinar cells: effects of small-molecule antioxidants. *Pharmacology* 2002; 64: 63-70
- 46 Ramudo L, Manso MA, Vicente S, De Dios I. Pro- and anti-inflammatory response of acinar cells during acute pancreatitis. Effect of N-acetyl cysteine. *Cytokine* 2005; 32: 125-131
- 47 Sevillano S, De la Mano AM, De Dios I, Ramudo

- L, Manso MA. Major pathological mechanisms of acute pancreatitis are prevented by N-acetylcysteine. *Digestion* 2003; 68: 34-40
- 48 Barlas A, Cevik H, Arbak S, Bangir D, Sener G, Yegen C, Yegen BC. Melatonin protects against pancreaticobiliary inflammation and associated remote organ injury in rats: role of neutrophils. *J Pineal Res* 2004; 37: 267-275
- 49 Chen HM, Chen JC, Ng CJ, Chiu DF, Chen MF. Melatonin reduces pancreatic prostaglandins production and protects against caerulein-induced pancreatitis in rats. *J Pineal Res* 2006; 40: 34-39
- 50 Esrefoglu M, Gul M, Ates B, Selimoglu MA. Ultrastructural clues for the protective effect of melatonin against oxidative damage in cerulein-induced pancreatitis. *J Pineal Res* 2006; 40: 92-97
- 51 Munoz-Casares FC, Padillo FJ, Briceno J, Collado JA, Munoz-Castaneda JR, Ortega R, Cruz A, Tunel I, Montilla P, Pera C, Muntane J. Melatonin reduces apoptosis and necrosis induced by ischemia/reperfusion injury of the pancreas. *J Pineal Res* 2006; 40: 195-203
- 52 Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Effects of alpha-lipoic acid on biomarkers of oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 288-294
- 53 Park SJ, Seo SW, Choi OS, Park CS. Alpha-lipoic acid protects against cholecystokinin-induced acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4883-4885
- 54 Ohashi S, Nishio A, Nakamura H, Kido M, Kiriya K, Asada M, Tamaki H, Fukui T, Kawasaki K, Watanabe N, Yodoi J, Okazaki K, Chiba T. Clinical significance of serum thioredoxin 1 levels in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32: 264-270
- 55 Ohashi S, Nishio A, Nakamura H, Kido M, Ueno S, Uza N, Inoue S, Kitamura H, Kiriya K, Asada M, Tamaki H, Matsuura M, Kawasaki K, Fukui T, Watanabe N, Nakase H, Yodoi J, Okazaki K, Chiba T. Protective roles of redox-active protein thioredoxin-1 for severe acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G772-781
- 56 Letoha T, Somlai C, Takacs T, Szabolcs A, Rakonczay Z Jr, Jarmay K, Szalontai T, Varga I, Kaszaki J, Boros I, Duda E, Hackler L, Kurucz I, Penke B. The proteasome inhibitor MG132 protects against acute pancreatitis. *Free Radic Biol Med* 2005; 39: 1142-1151
- 57 Hardman J, Shields C, Schofield D, McMahon R, Redmond HP, Siriwardena AK. Intravenous antioxidant modulation of end-organ damage in L-arginine-induced experimental acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5: 380-386

电编 张敏 编辑 王晓瑜

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

• 消息 •

肝胆胰外科领域新技术研讨会通知

本刊讯 为了推动肝胆胰外科临床及科研工作的深入开展,由哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆胰外科与《World Journal of Gastroenterology》杂志共同举办的国家继续教育项目“肝胆胰外科领域新技术研讨会”拟于2007-08-03/05在哈尔滨召开。届时将邀请日本及国内肝胆胰领域知名专家进行讲座和学术交流,会议将对活体肝移植供受体手术、肝脏手术、血管技术在肝胆胰手术中的应用、如何提高胰十二指肠手术切除率以及生物人工肝脏等技术的新进展进行深入讨论,学习该领域国内外先进技术和理念,促进学术交流和学科发展。与会者将被授予国家I类继续教育学分12分。欢迎各位肝胆胰及相关领域同仁参加。

通讯地址: 黑龙江省哈尔滨市南岗区邮政街23号, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆胰腺外科 邮编: 150001 联系人: 吴祥松 电话: 0451-53643849-5721, 13633621389 E-mail: wxs417@yahoo.com.cn

收费标准: 500元(含资料费及午间工作餐, 统一安排食宿, 费用自理)。报到日期: 2007-08-02。