

促炎和抗炎因子在急性胰腺炎发病机制中的研究进展

徐毅晖, 陈 垦, 崔淑兰, 王 晖

■背景资料

急性胰腺炎是临床常见病和多发病,起病急,进展快,死亡率高,但其发病机制一直未完全阐明。针对其发病机制的研究都有不同程度的进展,这有助于更加深入地认识该病,并对今后急性胰腺炎的预防和治疗提供有利的理论和实际指导。

徐毅晖, 陈垦, 广东药学院临床医学院内科学教研室 广东省广州市 510310
崔淑兰, 广东药学院附属门诊部 广东省广州市 510224
王晖, 广东药学院中药学院药理学教研室 广东省广州市 510006
广东省科学事业计划基金资助项目, No. 2007A060305007
广东省科学事业计划基金资助项目, No. 2007B030702004
广州市科学技术基金资助项目, No. 2007Z3-E5011
广东省自然科学基金资助项目, No. 8151022401000012
作者贡献分布: 本文综述由徐毅晖完成; 由陈垦、崔淑兰及王晖审核。

通讯作者: 陈垦, 主任医师, 510310, 广东省广州市, 广东药学院临床医学院内科学教研室, chenkenck@126.com
电话: 020-3405585

收稿日期: 2010-03-25 修回日期: 2010-05-04

接受日期: 2010-05-10 在线出版日期: 2010-06-28

Advances in understanding the role of inflammatory and antiinflammatory factors in the pathogenesis of acute pancreatitis

Yi-Hui Xu, Ken Chen, Shu-Lan Cui, Hui Wang

Yi-Hui Xu, Ken Chen, Department of Internal Medicine, College of Clinical Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510310, Guangdong Province, China

Shu-Lan Cui, Outpatient Department, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510024, Guangdong Province, China

Hui Wang, Department of Pharmacology, College of Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Supported by: the Scientific Research Program of Guangdong Province, Nos. 2007A060305007 and 2007B030702004; the Science and Technology Foundation of Guangzhou, No. 2007Z3-E5011; and the Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 8151022401000012

Correspondence to: Ken Chen, Department of Internal Medicine, College of Clinical Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510310, Guangdong Province, China. chenkenck@126.com

Received: 2010-03-25 Revised: 2010-05-04

Accepted: 2010-05-10 Published online: 2010-06-28

Abstract

Acute pancreatitis (AP) is a common clinical disorder presenting as acute abdomen. As AP is often complicated with many other serious diseases, the overall mortality rate is high in AP patients. At present, the research on the pathogenesis of AP has attracted wide

attention though it has not been fully clarified yet. Many theories, such as "self-digestion of the pancreas", "inflammatory response" and "intestinal bacterial translocation", have been proposed to explain the pathogenesis of AP. Extensive research is being conducted to investigate the relationship of inflammatory and antiinflammatory factors with AP. In this article, we will review the recent advances in understanding the role of inflammatory and antiinflammatory factors in the pathogenesis of AP.

Key Words: Inflammatory factor; Antiinflammatory factor; Acute pancreatitis; Pathogenesis

Xu YH, Chen K, Cui SL, Wang H. Advances in understanding the role of inflammatory and antiinflammatory factors in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(18): 1912-1918

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种临床常见急腹症。由于其病情重,并发症多,导致死亡率高,其发病机制尚未完全阐明且一直为研究的焦点。其研究学说包括胰腺自身消化学说、炎症介质学说、肠道细菌易位学说、细胞凋亡学说等备受关注和重视,其中促炎和抗炎因子与AP关系的研究正逐步深入。本文就促炎和抗炎因子在AP发病机制中的研究进展作一综述。

关键词: 促炎因子; 抗炎因子; 急性胰腺炎; 发病机制

徐毅晖, 陈垦, 崔淑兰, 王晖. 促炎和抗炎因子在急性胰腺炎发病机制中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(18): 1912-1918

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1912.asp>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是胰腺的急性炎症过程,起病急,进展快,病情重,在不同程度上波及邻近组织和其他脏器系统,尤其是重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP),常并发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory

■同行评议者

周国雄, 主任医师, 南通大学附属医院消化内科

response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍^[1-4], 病死率达20%-30%, 甚至更高^[5,6]. 由于AP确切机制迄今尚未完全明确, 因而给临床治疗带来很大难度. 炎症-抗炎症因子平衡学说认为, 在机体受到有害刺激时, 炎症反应作为机体的保护机制被启动, 释放促炎细胞因子, 同时抗炎系统也被启动, 释放抗炎细胞因子对炎症反应进行牵制和调节. 既使机体有效抵御致病因素的侵袭, 又使炎症反应不至过度强烈而损伤机体正常功能. 因此, 如能在发病初期即维持促炎和抗炎之间的平衡, 则可能逆转病情, 使机体恢复正常.

1 炎症因子

1.1 IL-8 IL-8是一种中性粒细胞趋化因子, 可促使AP早期中性粒细胞活化及其弹性蛋白酶的释放, 并可使中性粒细胞外形改变, 激活中性粒细胞使其产生“呼吸爆破”, 释放超氧化物酶和溶酶体酶. Chooklin^[7]研究发现IL-8在体外可刺激溶酶体酶的释放, 产生超氧化物和生物脂, 增加黏附分子在中性粒细胞的表达, 活化中性粒细胞脱粒, 产生呼吸爆发, 促进5脂氧化酶、白三烯B₄的释放以及外源性花生四烯酸出现时5羟酸的释放, 同时还可促进血小板活化因子的合成. 同时, IL-8能刺激中性粒细胞迁移到内皮细胞和肺上皮, 在急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)伴随呼吸衰竭时, 有实质性的增加. 另外, Novovic等^[8]在酒精和胆结石诱导AP炎症细胞因子的研究中发现, 胆结石诱导的AP患者, 轻症患者的IL-8水平要远远低于重症患者; 而在轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP), 酒精性AP患者要比胆石症诱导的AP患者拥有更高的IL-8水平. 因而, 在以此为依据, 以人群为基础的调查研究中发现IL-8血清值对病因学存在显著影响, 即个体循环中增加的IL-8水平与其酒精消耗量水平成比例关系. 并且还发现IL-8不仅能活化中性粒细胞, 而且能激活大量的信号分子, 包括肝细胞, 因此也就能解释酒精组AP为何拥有更高的IL-8值, 也因此证实IL-8与急性肝损伤相关. 同时, Mayer等^[9]研究发现AP系统并发症、SAP都同单核细胞分泌的IL-6, IL-8显著相关^[10-13], 且血清中IL-8与AP的严重程度相关^[14-16], 并指出IL-8有预测致死性胰腺炎的作用. 因而, 在AP进展过程中, 可加强血清IL-8的监测, 以尽早识别疾病的严重性及评估其预后.

1.2 IL-18 IL-18是驱使辅助性T淋巴细胞(helper

lymphocyte 1, TH1)细胞反应的炎症细胞因子, 主要由单核巨噬细胞产生. IL-18通过CD8⁺淋巴细胞浸润胰腺表达, 利用白细胞黏附到内皮, 因而刺激细胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和E选择素. 其主要功能之一是刺激TH1细胞因子的合成, 特别是IL-1 β , IL-8, TNF- α 的合成^[17]. 在胰腺炎时, 黏附分子-1在中性粒细胞和单核巨噬细胞的表达增加, 黏附分子数量的增加先于呼吸衰竭综合征肺部浸润的发展, 他能导致内皮功能障碍, 决定中性粒细胞和单核细胞在毛细血管表面的渗透性. 目前, IL-8浓度和黏附分子-1水平之间的显著直接联系已经得到证实^[18]. 并且IL-18与血氧不足的关系尤为突出, 以及基于IL-18在AP患者呼吸功能障碍的进展中, 尤其是在ARDS的进展中, 其与E选择素之间的关系, IL-18被认为是预测肺部功能障碍的最好的细胞因子. 实验显示当IL-18浓度>650 ng/L时, AP可能发展成肺功能障碍, 其敏感性58%, 特异性100%, 由此可把其作为过筛试验^[7]. Srdan等比较酒精和胆结石诱导的AP时发现, 在SAP, IL-18水平要显著高于MAP; 但在酒精和胆结石诱导SAP, IL-18水平没有显著差异^[8]. Sennello等^[19]在研究肥胖与AP严重性的关系时发现, 肥胖患者IL-18水平更高. 在给瘦型WT鼠和肥胖型OB/OB鼠注射IL-18后, 发现OB/OB鼠胰腺外分泌组织的破坏、腺细胞死亡、血淀粉酶、脂肪酶水平均比WT鼠显著增高, 且脂肪组织坏死、皂化、严重低钙血症和急性期反应均只出现在OB/OB鼠, 最终OB/OB鼠发展成坏死性胰腺炎. 以上研究显示IL-18水平的增加是肥胖AP患者疾病严重性的生物学指标. Kast^[20]研究指出, IL-18是AP时胰腺损伤和全身并发症, 如低血压和多器官功能障碍的介质之一^[1], 因而IL-18是胰腺炎时非常重要的一个指标, 主要表现在: (1)许多其他炎症介质是继IL-18之后产生的; (2)许多药物前临床和实验研究显示能降低活化IL-18的形成; (3)AP早期死亡的原因多是由于全身性炎症, 而IL-18是一个重要的驱动力. 同时, AP患者同慢性胰腺炎患者相比, IL-18水平呈5倍增加, 且腹水液含大量的IL-18, 胰腺组织免疫组化亦显示IL-18增加. 因此, IL-18对胰腺炎的产生是一个重要和活化链接, 在适应、抗原驱动免疫、病原体相关分子模式、驱动炎症中发挥中心作用. 随着IL-18水平升高, 多器官功能障碍变得越来越普遍, 其水平大致与AP的严重性成比例^[21-24]. 但目前难确

■研发前沿

一直以来, 关于急性胰腺炎发病机制研究领域的各种学说层出不穷, 但均未能全面确切的阐述其病变进程, 故广泛深入研究AP发病机制, 从根本上认识其复杂的病变过程, 是提高该病治疗效果的根本途径.

■相关报道

Chen等的研究显示,在雨蛙素诱导的AP大鼠模型中,腺苷酸环化酶多肽导致胰腺水肿、出血,胰腺功能性毛细血管密度减少等病理变化。

定的是IL-18水平的增高是否预示着临床病情恶化还有待进一步研究。

1.3 腺苷酸环化酶多肽 腺苷酸环化酶多肽(pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP)是一种神经肽,属于血管活性肠肽,泌胰高血糖素超家族,广泛调节中枢和周围神经系统功能。在胰腺, PACAP分布在神经纤维和器官中,同样,它的3个受体 VPAC1, VPAC2, PAC1亦位于胰腺中,参与内分泌功能的调节。Hamagami等^[25]在一系列敲除PACAP的转基因小鼠胰腺β细胞中研究发现,链脲介导的胰腺β细胞破坏得到改善,显示PACAP参与了胰腺β细胞病理生理调节。PACAP可通过增加细胞环磷酸腺苷(cyclic adenosine mono phosphate, CAMP)水平刺激淀粉酶分泌,在给PACAP-TG和野生型小鼠禁食后,连续7 h腹腔内注射含有促胰蛙皮素(50 μg/kg)的生理盐水(千克体质量10 μL),结果显示在高峰12 h, PACAP-TG小鼠淀粉酶和脂肪酶活性是野生型的两倍还要高,组织水肿、炎症细胞的渗透和坏死更加严重, PACAP-TG小鼠的PACAP含量是野生型的三倍还要多,因而说明应用外源性PACAP可加剧AP。Chen等^[26]用蛙皮素或3.5%牛磺胆酸钠诱导鼠AP,给鼠在最初的90 min内经颈静脉持续输注5-30 μg/kg PACAP、10-100 μg/kg PACAP6-27和VIP 1 h, 4 h后进行生化和组织病理学评估。ELISA显示PACAP在胰腺和十二指肠的相对浓度,在牛磺胆酸钠和蛙皮素诱导的胰腺炎中显著增加,胰腺水肿、出血、腺细胞空泡化加重,胰腺功能性毛细血管密度(其变化常被看作缺血并可解释胰腺水肿情况)减少等。PACAP尚可增加胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)水平,而更高水平的CCK极大抑制胰腺细胞酶原颗粒胞吐,导致胰腺酶原激活。有研究显示,人慢性胰腺炎的进展同围绕神经浸润的PACAP聚集及PACAP介导的细胞因子反应的模式改变有关, CAP患者PACAP mRNA过度表达约2.5倍^[27]。以上研究充分说明注射PACAP可加剧胰腺炎,同时PACAP在胰腺和十二指肠浓度显著增加,提示PACAP可能参与AP的发病机制。目前的研究结果已提供了实验性的证据: PACAP的过度表达增加了AP的进程和发病机制。所以,鉴于PACAP作为一种强有力的血管舒张肽,能扩张血管和增加胰腺血流,刺激胰腺外分泌和内分泌,特别是其对外分泌的作用,故在今后的治疗中,应采取不同策略减低PACAP表达来改善AP的病理生理过程。

1.4 胰腺炎相关蛋白 1984年Keim等曾报道诱导胰腺炎后,小鼠胰液中出现一种新的蛋白质,命名为胰腺炎相关蛋白或胰腺炎相关蛋白(pancreatitis associated protein, PAP)。随后, Katsumata等报道23肽, HIP和PAP是同一种物质,因此, 23肽, HIP, PAP是同一蛋白的三种命名。PAP结构上是同C型凝集素相关的16 kDa分泌蛋白^[28,29], 包括3个相似的亚型PAP1, PAP2, PAP3, 其功能作用包括细胞凋亡、细胞再生、扩散的调节、致癌作用、免疫和炎症。正常胰腺PAP缺失,而在疾病早期被强烈诱导,故显示PAP可能是受损细胞诱导的一种应激蛋白或急性时相蛋白,并证实其在损伤和炎症诱导组织被激活。PAP主要是通过一些炎症和抗炎因子诱导表达和通过JAK/STAT3(蛋白酪氨酸激酶/信号传导蛋白和转录激活蛋白)依赖途径表达,并能通过JAK/STAT3依赖途径激活抗炎因子细胞因子信号负调控因子3(suppressors of cytokine signaling 3, SOCS3)的表达,因而JAK/STAT3/SOCS3途径是PAP和一些细胞因子之间的共同点。在用抗体中和PAP后,可导致胰腺炎症反应增加,反义抑制PAP三种亚型与胰腺炎严重性的恶化相关,不同Reg/PAP亚型在胰腺炎时亦增加。其中PAP3显示是一种强烈的巨噬细胞趋化因子,推进巨噬细胞向神经元损伤区域移动。而PAP2始终在胰腺炎之后被诱导,是早期炎症的潜在介质,具体是调节巨噬细胞炎症反应。PAP2结合NR8383巨噬细胞后,形态学变化的观察显示, PAP2和巨噬细胞表面蛋白质之间存在相互作用,有45%的巨噬细胞结合PAP2,表明巨噬细胞表达了潜在的PAP2受体,增加PAP2HIS浓度刺激巨噬细胞,导致剂量依赖性IL-1α, IL-1β, IL-6和TNF-α表达增加。PAP2还可通过核因子κB(NF-kappa B, NF-κB)途径介导细胞因子上调信号,上调巨噬细胞IL1-α, IL-1β, IL-6, 和TNF-α的表达。高浓度的PAP2导致TNF-α分泌的显著增加,并可能吸引巨噬细胞和其他白细胞到没有组织损伤的区域,以保护其免受随后的损伤。通过PAP蛋白水平分析显示, SAP患者比MAP患者有着更高的PAP水平。在AP, 过度饱和的血清成分可能产生自由、不受抑制的PAP2进入和活化胰腺巨噬细胞,导致SIRS的形成,因而PAP2对巨噬细胞的直接作用,可能介导局部和全身性炎症反应^[30,31]。以上研究显示PAP在胰腺炎的炎症过程中发挥调节作用,是炎症反应的调节器,兼具抗炎和炎症影响,因而其所导致的炎症后果,可能视占主要表

达的亚型和亚型之间的化学计量关系而定。所以对于PAP在胰腺炎症方面的研究及影响, 在未来的研究中我们应综合考虑其不同的生物学功能、各个亚型的水平以及蛋白浓度、细胞类型、组织环境等不同因素, 以便对各个环节进行不同的干预和治疗, 有利于病情向好的方向发展。

1.5 其他炎症因子 如髓过氧化物酶活化中性粒细胞导致细胞损伤, 黏附分子, 内质网应激机制, 其他白细胞介素IL-12, IL-6等在均在AP发展中发挥不同作用, 因此, 理解这些促炎因子在AP中的不同作用对于进一步的治疗有着重要意义。

2 抗炎因子

2.1 瘦素 瘦素主要是由白色脂肪细胞产生的16 kDa肽类激素, 由肥胖基因编码的成熟蛋白质, 位于人类染色体7和鼠染色体6上。除脂肪组织外, 瘦素受体也出现在其他组织, 如肝、肺、胰腺。瘦素除代谢和内分泌功能外, 还可发挥造血、免疫和炎症调节功能, 可在许多细胞如T淋巴细胞、白细胞、造血祖细胞中发挥增殖和抗凋亡活性, 亦可影响细胞因子产生、单核巨噬细胞活化、伤口愈合和血管生成。瘦素在感染、炎症、胰腺炎时生成急剧增加。Gultekin等^[32]给小鼠腹腔内每间隔1 h注射雨蛙素50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 连续4次诱导AP, 然后给小鼠接受单一腹腔内注射10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 瘦素(Leptin组)或2 mL生理盐水(AP组), 分别在24和48 h收集实验标本作生化和组织学评估, 结果显示雨蛙素注射导致SAP, 其淀粉酶、脂肪酶、组织病理、髓过氧化物酶^[33,34](myeloperoxidase, MPO)活性增加。在Leptin组, 巨噬细胞炎性蛋白2(macrophage inflammatory protein2, MIP2)、TNF- α 等及胰腺MPO活性、CD40在胰腺和肺组织的表达、胰腺和肺损伤的程度、血淀粉酶水平平均比AP组显著降低。因此, 瘦素可直接减少胰腺CD40水平和抑制单核细胞活性, 减少肺CD40水平来减轻MPO活性, 还可显著减轻肺泡水肿、减少多形核白细胞(percentage of multinucleated cells, PMNC)浸润及雨蛙素诱导的急性肺损伤(acute lung injury, ALI)肺泡壁增厚, 减轻肺损伤。以及显著减少ICAM-1浓度, 改善肺部中性粒细胞的黏附, 减少中性粒细胞螯合, 使AP鼠TNF- α 、IL-4表达及IL-1 β 水平减低。另外, 过度刺激瘦素受体亦可导致细胞因子水平的减少, 以及肺组织中高度表达的NO $_x$ 浓度的显著减少, 并可减少炎症和中性粒细胞活性, 减

轻ALI^[35]。瘦素还可影响免疫细胞活性和细胞因子分泌, 通过调节细胞因子产生, 保护不同组织免受损伤, 由此保护雨蛙素过度刺激引起的胰腺损伤^[36,37]。有研究显示, 鼠和人类AP均伴随血浆瘦素水平的增加, 且AP时瘦素mRNA在胰腺表达增加, 这一结果显示瘦素水平的增加源于胰腺。以上结果表明, 瘦素不仅能够减轻炎症变化, 减少炎症细胞因子, 减轻胰腺炎, 而且能减少腹外器官功能障碍如ALI, 且还同SAP严重性的减轻有关^[38], 亦可显著减少由超剂量蛙皮素诱导AP鼠的致死率。

2.2 PAP1 PAP1属于PAP的一个亚型, 是一种外分泌胰腺蛋白。PAP1不存在于健康动物的胰腺中, 而在胰腺炎的急性期, 快速而强烈的增加^[39]。在炎症急性期占5%, 在胰腺恢复时回到低水平, 说明PAP1参与炎症的内源性调节, 在AP中过度表达。Folch-Puy等^[40]研究了PAP1缺失对炎症反应的影响, 给小鼠注入抗PAP1抗体后, 中性粒细胞渗透明显增加, 再给予PAP1处理, 发现活化巨噬细胞、胰腺细胞系AR42J、IL-6和TNF- α 合成明显减少。此外, PAP1在免疫方面亦发挥着重要作用。Vasseur等^[41]对此进行了研究, 结果显示PAP1通过下调TNF- α 和IL-6合成, 抑制巨噬细胞活性, 促进抗炎状态。PAP1还可通过STAT3(信号传导蛋白和转录激活物)独立机制阻止NF- κB 活化来抑制炎症反应, 其功能与抗炎因子IL-10相似, 都抑制中性和巨噬细胞的活性及IL-6和TNF- α 的合成, 阻止NF- κB 的易位。研究中观察到IL-10和PAP1本身在反应时, 都有PAP1的强烈诱导, 显示存在一种正反馈机制可增强AP时IL-10和PAP1对胰腺的影响, PAP1 mRNA的表达在IL-10和PAP1的AR42J细胞被诱导, 因此, PAP1的抗炎效应要求从头蛋白质合成, 且PAP1诱导的NF- κB 抑制, 当STAT3信号途径受阻时被阻止。这一结果显示PAP1调节的两信号途径(STAT3/SOCS3和NF- κB)之间存在干扰, 一旦STAT3信号通路受阻, 则可完全逆转PAP1诱导的NF- κB 抑制, 说明PAP1的抗炎效果主要是通过STAT3活化而被调节的^[40]。

2.3 促红细胞生成素 Shang等^[42]研究了促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)在脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导肺损伤的保护效应。将 δ 大白鼠用EPO处理(3 000 U/kg, ip), 30 min后应用脂多糖(6 mg/kg, iv), 在LPS注射后4 h, 收集肺组织标本等, 结果显示促红细胞生成素预处理可导致: (1)内毒素血症诱导的明显的肺组织损伤

■创新盘点

本文从炎症因子和抗炎因子的角度综述了急性胰腺炎发病机制的相关进展, 在深度上着重于探讨如何在发病之初即维持促炎和抗炎因子之间的平衡, 强调了二者关系的重要性并应引起重视。

■同行评价

本文就促炎和抗炎因子在急性胰腺炎发病机制中的研究进展进行了综述,内容丰富,层次分明,表达准确,对急性胰腺炎的研究有一定的指导意义。

和水肿显著改善;(2)抑制LPS介导诱导的MPO活性和丙二醛(malondialdehyde, MDA)浓度;(3)抑制LPS介导的肺 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 水平的过度产生;4显著抑制内毒素诱导的诱生型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和硝基酪氨酸表达,且肺组织TNF- α 水平、IL-1 β 、NF- κ B65亦显著减少,并进一步证实EPO在急性内毒素过程中减轻肺部炎症这一作用部分是通过抑制NF- κ B介导的^[43]。同样Wu等^[44]给不同组的动物经腹膜内注射不同剂量的rhEPO 3 kU/kg,发现血TNF- α 和MMP-9浓度显著减少,二者在肺组织的表达亦显著减少,显示EPO可能通过抑制系统和局部TNF- α 和MMP-9的表达保护肺的缺血再灌注损伤。为了证明EPO对AP的作用,Tascilar等将牛黄胆酸钠逆行灌注到胆总管诱导急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP),EPO组在诱导ANP后,立即肌注1 000 U/kg EPO,并检测血浆淀粉酶、IL-2、IL-6和肺组织MDA等,结果显示EPO组胸腔积液量、LW/BW比值、IL-6、肺组织MDA水平,均比ANP减低,组织丙二醛水平亦显著减低,胰腺水肿、腺细胞坏死、炎症、和血管浸润也减少^[45,46]。因此通过综合分析以上研究可知,EPO可显著改善由内毒素诱导的大鼠急性肺损伤,在肺缺血再灌注损伤、ANP和其他一些组织中发挥保护效果。同时,EPO还可通过抑制多型核白细胞的聚集、减少循环中炎症细胞因子水平、保持微血管内皮细胞完整性、减少氧化应激相关过氧化反应来显著减轻ALI。因此EPO可认为是ANP诱导ALI的一个细胞保护因子,可能在ANP中发挥细胞保护作用。

2.4 其他抗炎因子 如IL-10,脂联素等均在AP发展过程中发挥着重要抗炎作用。

3 结论

AP是内外科常见急腹症之一,是临床常见病和多发病。AP是由多种因素参与的复杂的病理生理过程,各因素之间既相互独立又相互渗透,共同促进疾病的发生、发展。随着对AP发病机制研究的不断深入,人们对参与AP的促炎因子和抗炎因子之间的相互关系^[47],以及二者在AP由水肿性向坏死性转化过程中的作用的认识将走向更深的层次。但由于目前仍缺少对AP发病机制和病理变化的足够认识,所以对于该病的治疗和预防还缺乏足够的方法和策略,因而也就给临床治疗带来很大难度,尤其是SAP。目前临

床治疗仍以补液,营养支持,抗生素等综合治疗为主,很少突破性进展,因此,如能不断深入研究AP病变发生发展中的启动因子和恶化因子,以及他们之间的相互影响和制约关系,从其发病机制着手,寻找促炎因子和抗炎因子之间的平衡点,维持其间动态平衡,使病情向着有利的方向发展,则可为临床传统治疗开辟一条新的治疗途径,从而减少AP的严重性和致死率,这对于AP的治疗有着重要的现实意义。

4 参考文献

- 1 Rau B, Baumgart K, Paszkowski AS, Mayer JM, Beger HG. Clinical relevance of caspase-1 activated cytokines in acute pancreatitis: high correlation of serum interleukin-18 with pancreatic necrosis and systemic complications. *Crit Care Med* 2001; 29: 1556-1562
- 2 Sharif S, Broman M, Babcock T, Ong E, Jho D, Rudnicki M, Helton WS, Espat NJ. A priori dietary omega-3 lipid supplementation results in local pancreatic macrophage and pulmonary inflammatory response attenuation in a model of experimental acute edematous pancreatitis (AEP). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 271-276
- 3 Chan YC, Leung PS. Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research. *Pancreas* 2007; 34: 1-14
- 4 Sun B, Dong CG, Wang G, Jiang HC, Meng QH, Li J, Liu J, Wu LF. [Analysis of fatal risk factors for severe acute pancreatitis: a report of 141 cases] *Zhonghua Waike Zazhi* 2007; 45: 1619-1622
- 5 Zhao YF, Zhai WL, Zhang SJ, Chen XP. Protection effect of triptolide to liver injury in rats with severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4: 604-608
- 6 Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, Isaji S, Koizumi M, Otsuki M, Matsuno S. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 10-24
- 7 Chooklin S. Pathogenic aspects of pulmonary complications in acute pancreatitis patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 186-192
- 8 Novovic S, Andersen AM, Ersbøll AK, Nielsen OH, Jørgensen LN, Hansen MB. Proinflammatory cytokines in alcohol or gallstone induced acute pancreatitis. A prospective study. *JOP* 2009; 10: 256-262
- 9 Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000; 47: 546-552
- 10 Pooran N, Indaram A, Singh P, Bank S. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 263-266
- 11 Meng Y, Ma QY, Kou XP, Xu J. Effect of resveratrol on activation of nuclear factor kappa-B and inflammatory factors in rat model of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 525-528
- 12 Panek J, Zasada J, Poźniczek M. [Microcirculatory disturbance in the course of acute pancreatitis]

- Przegl Lek* 2007; 64: 435-437
- 13 Panek J, Rembiasz K, Karcz D, Winiarski M, Zasada J. Acute biliary pancreatitis in the era of minimally invasive surgery. *Adv Med Sci* 2006; 51: 98-102
 - 14 Naskalski JW, Kusnierz-Cabala B, Kedra B, Dumnicka P, Panek J, Maziarz B. Correlation of peripheral blood monocyte and neutrophil direct counts with plasma inflammatory cytokines and TNF-alpha soluble receptors in the initial phase of acute pancreatitis. *Adv Med Sci* 2007; 52: 129-134
 - 15 Yang SQ, Xu JG. [Effect of glutamine on serum interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with severe pancreatitis] *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2008; 28: 129-131
 - 16 Sempere L, Martinez J, de Madaria E, Lozano B, Sanchez-Paya J, Jover R, Perez-Mateo M. Obesity and fat distribution imply a greater systemic inflammatory response and a worse prognosis in acute pancreatitis. *Pancreatol* 2008; 8: 257-264
 - 17 Wereszczyńska-Siemiakowska U, Kosel J, Siemiakowski A. [Interleukin 18 as a new immunomodulator of some digestive tract diseases] *Pol Merkur Lekarski* 2004; 16: 282-284
 - 18 Perejaslov A, Chooklin S, Bihalskyy I. Implication of interleukin 18 and intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1806-1813
 - 19 Sennello JA, Fayad R, Pini M, Gove ME, Ponemone V, Cabay RJ, Siegmund B, Dinarello CA, Fantuzzi G. Interleukin-18, together with interleukin-12, induces severe acute pancreatitis in obese but not in nonobese leptin-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 8085-8090
 - 20 Kast RE. Ritonavir and disulfiram may be synergistic in lowering active interleukin-18 levels in acute pancreatitis, and thereby hasten recovery. *JOP* 2008; 9: 350-353
 - 21 Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, Sawa H, Nakajima T, Ajiki T, Fujino Y, Suzuki Y, Kuroda Y. Significant elevation of serum interleukin-18 levels in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 158-165
 - 22 Yuan BS, Zhu RM, Braddock M, Zhang XH, Shi W, Zheng MH. Interleukin-18: a pro-inflammatory cytokine that plays an important role in acute pancreatitis. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 1261-1271
 - 23 Perejaslov AA, Chuklin SM, Posivnych MM. [Pathogenesis and treatment of hemocoagulation disorders in an acute necrotic pancreatitis] *Klin Khir* 2006; 26-29
 - 24 Martín MA, Saracíbar E, Santamaría A, Arranz E, Garrote JA, Almaraz A, del Olmo ML, García-Pajares F, Fernández-Orcajo P, Velicia R, Blanco-Quirós A, Caro-Patón A. [Interleukin 18 (IL-18) and other immunological parameters as markers of severity in acute pancreatitis] *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 768-773
 - 25 Hamagami K, Sakurai Y, Shintani N, Higuchi N, Ikeda K, Hashimoto H, Suzuki A, Kiyama H, Baba A. Over-expression of pancreatic pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) aggravates cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *J Pharmacol Sci* 2009; 110: 451-458
 - 26 Chen YD, Zhou ZG, Wang Z, Gao HK, Yan WW, Wang C, Zhao GP, Peng XH. Pituitary adenylate cyclase activating-peptide and its receptor antagonists in development of acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 538-544
 - 27 Michalski CW, Selvaggi F, Bartel M, Mitkus T, Gorbachevski A, Giese T, Sebastiano PD, Giese NA, Friess H. Altered anti-inflammatory response of mononuclear cells to neuropeptide PACAP is associated with deregulation of NF- κ B in chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G50-G57
 - 28 Bödeker H, Keim V, Fiedler F, Dagorn JC, Iovanna JL. PAP I interacts with itself, PAP II, PAP III, and lithostathine/regIalpha. *Mol Cell Biol Res Commun* 1999; 2: 150-154
 - 29 Demaugre F, Philippe Y, Sar S, Pileire B, Christa L, Lasserre C, Brechot C. HIP/PAP, a C-type lectin overexpressed in hepatocellular carcinoma, binds the RII alpha regulatory subunit of cAMP-dependent protein kinase and alters the cAMP-dependent protein kinase signalling. *Eur J Biochem* 2004; 271: 3812-3820
 - 30 Closa D, Motoo Y, Iovanna JL. Pancreatitis-associated protein: from a lectin to an anti-inflammatory cytokine. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 170-174
 - 31 Viterbo D, Bluth MH, Lin YY, Mueller CM, Wadgaonkar R, Zenilman ME. Pancreatitis-associated protein 2 modulates inflammatory responses in macrophages. *J Immunol* 2008; 181: 1948-1958
 - 32 Gultekin FA, Kerem M, Tatlicioglu E, Aricioglu A, Unsal C, Bukan N. Leptin treatment ameliorates acute lung injury in rats with cerulein-induced acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2932-2938
 - 33 Chooklin S, Perejaslov A, Bihalskyy I. Pathogenic role of myeloperoxidase in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 627-631
 - 34 Sailai Y, Yu X, Baiheti P, Tang H, Li Y, Xu M. Influence of nuclear factor kappaB activation on inflammatory mediators of alveolar macrophages in rats with acute necrotizing pancreatitis. *J Investig Med* 2010; 58: 38-42
 - 35 Frossard JL, Morel P, Kwak B, Pastor C, Berney T, Buhler L, Von Laufen A, Demulder S, Mach F. Soluble CD40 ligand in prediction of acute severe pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1613-1616
 - 36 Jaworek J, Bonio J, Leja-Szpa A, Nawrot K, Tomaszewska MR, Stachura J, Pawlik WW, Konturek SJ. Sensory nerves in central and peripheral control of pancreatic integrity by leptin and melatonin. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53: 51-74
 - 37 Jaworek J, Bonior J, Pierzchalski P, Tomaszewska R, Stachura J, Sendur R, Leja A, Jachimczak B, Konturek PC, Bielański W, Pawlik W, Konturek SJ. Leptin protects the pancreas from damage induced by caerulein overstimulation by modulating cytokine production. *Pancreatol* 2002; 2: 89-99
 - 38 Zyromski NJ, Mathur A, Pitt HA, Lu D, Gripe JT, Walker JJ, Yancey K, Wade TE, Swartz-Basile DA. A murine model of obesity implicates the adipokine milieu in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G552-G558
 - 39 Dusetti NJ, Ortiz EM, Mallo GV, Dagorn JC, Iovanna JL. Pancreatitis-associated protein I (PAP I), an acute phase protein induced by cytokines. Identification of two functional interleukin-6 response elements in the rat PAP I promoter region. *J Biol Chem* 1995; 270: 22417-22421
 - 40 Folch-Puy E, Granell S, Dagorn JC, Iovanna

- JL, Closa D. Pancreatitis-associated protein I suppresses NF-kappa B activation through a JAK/STAT-mediated mechanism in epithelial cells. *J Immunol* 2006; 176: 3774-3779
- 41 Vasseur S, Folch-Puy E, Hlouschek V, Garcia S, Fiedler F, Lerch MM, Dagorn JC, Closa D, Iovanna JL. p8 improves pancreatic response to acute pancreatitis by enhancing the expression of the anti-inflammatory protein pancreatitis-associated protein I. *J Biol Chem* 2004; 279: 7199-7207
- 42 Shang Y, Li X, Prasad PV, Xu S, Yao S, Liu D, Yuan S, Feng D. Erythropoietin attenuates lung injury in lipopolysaccharide treated rats. *J Surg Res* 2009; 155: 104-110
- 43 Shang Y, Jiang YX, Xu SP, Wu Y, Wu ZY, Yuan SY, Yao SL. Reduction of pulmonary inflammatory response by erythropoietin in a rat model of endotoxaemia. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 834-838
- 44 Wu H, Dong G, Liu H, Xu B, Li D, Jing H. Erythropoietin attenuates ischemia-reperfusion induced lung injury by inhibiting tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase-9 expression. *Eur J Pharmacol* 2009; 602: 406-412
- 45 Tascilar O, Cakmak GK, Tekin IO, Emre AU, Ucan BH, Bahadir B, Acikgoz S, Irkorucu O, Karakaya K, Balbaloglu H, Kertis G, Ankarali H, Comert M. Protective effects of erythropoietin against acute lung injury in a rat model of acute necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6172-6182
- 46 Ucan BH, Irkorucu O, Cakmak GK, Tascilar O, Tekin IO, Acikgoz S, Emre AU, Bahadir B, Ankarali H, Comert M. Erythropoietin: a possible cytoprotective cytokine in acute necrotizing pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 530-537
- 47 Hirota M, Sugita H, Maeda K, Ichibara A, Ogawa M. [Concept of SIRS and severe acute pancreatitis] *Nippon Rinsho* 2004; 62: 2128-2136

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

汤姆森-路透公布 2009 年 WJG 影响因子 2.092

本刊讯 根据2010-06-18汤姆森-路透发布的2009年度期刊引证报告, *World Journal of Gastroenterology*(WJG)(中文刊名《世界胃肠病学杂志》)影响因子为2.092, 论文总被引次数12 740次, 特征因子0.05832, 分别位于65种国际胃肠肝病学期刊的第33位, 8位和5位。

与2008年的影响因子(2.081), 总被引次数(10 822次), 特征因子(0.05006)相比, WJG在2009年国际胃肠肝病学期刊中的排名分别增加了7个百分点, 4个百分点和3个百分点。(WJG编辑部主任: 程剑侠 2010-06-18)