

环氧合酶-2与急性胰腺炎研究进展

步丽梅, 汤茂春, 徐敏

步丽梅, 徐敏, 上海交通大学附属第一人民医院消化内科 上海市 200080

汤茂春, 上海市第十人民医院消化内科 上海市 200072

作者贡献分布: 本论文写作由步丽梅与汤茂春综述, 由徐敏审校。

通讯作者: 徐敏, 主任医师, 200080, 上海市, 上海交通大学附属第一人民医院消化内科, zhengxu19721973@yahoo.com.cn

收稿日期: 2010-01-14 修回日期: 2010-05-10

接受日期: 2010-05-25 在线出版日期: 2010-06-28

Advances in understanding the role of cyclooxygenase-2 in the pathogenesis of acute pancreatitis

Li-Mei Bu, Mao-Chun Tang, Min Xu

Li-Mei Bu, Min Xu, Department of Gastroenterology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China

Mao-Chun Tang, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China

Correspondence to: Min Xu, Department of Gastroenterology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China. zhengxu19721973@yahoo.com.cn

Received: 2010-01-14 Revised: 2010-05-10

Accepted: 2010-05-25 Published online: 2010-06-28

Abstract

Activation and release of digestive enzymes and pancreatic microcirculatory disturbance are initiators of acute pancreatitis. The expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) has been detected in inflammatory response induced by many stimulating factors. COX-2 can promote the development of early inflammation and induce pancreatic microcirculatory disturbance.

Key Words: Cyclooxygenase-2; Acute pancreatitis; Digestive enzyme

Bu LM, Tang MC, Xu M. Advances in understanding the role of cyclooxygenase-2 in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(18): 1919-1922

摘要

胰腺大量消化酶的激活并释放和胰腺微循环紊乱是急性胰腺炎的始动因素之一。许

多刺激因子诱导的炎症反应均有环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达。COX-2可以促进早期炎症的发展和诱发胰腺的微循环障碍。

关键词: 环氧合酶-2; 急性胰腺炎; 消化酶

步丽梅, 汤茂春, 徐敏. 环氧合酶-2与急性胰腺炎研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(18): 1919-1922

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1919.asp>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种常见的急重症, 其发病率和死亡率较高。AP包括了复杂的“瀑布样级联反应”, 开始于胰腺腺泡细胞内的消化酶激活, 造成腺泡细胞的损伤, 导致局部和全身系统的炎症反应。环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)在AP的炎症反应中有着重要作用。

1 COX-2

1.1 COX的一般特性 花生四烯酸是合成前列腺素(prostaglandin, PG)的主要前体。PG的合成包括3步: 磷脂酶A₂水解花生四烯酸; 花生四烯酸被环氧合酶(cyclooxygenase, COX)的前列腺素合成酶-2(prostaglandin synthetase-2, PGHS)活化氧化产生PGH₂, 通过其他特异性合酶将PGH₂转化为有生物活性的终末产物PGD₂、PGE₂、PGF₂和PGI₂或血栓素A₂; 最后所产生的终末产物通过受体的介导, 转出细胞, 激活G蛋白耦联的前列腺素受体或核受体相互作用, 从而发挥其生理和病理作用。

COX-2是花生四烯酸代谢合成前列腺素过程中的关键酶, 现在发现有2种类型, 即COX-1和COX-2。其分子结构和在体内的分布有所不同, 其功能也有所差别, 参与了不同的生理和病理过程, 包括血栓形成、炎症、疼痛、发热、Alzheimer病和多种肿瘤的发生。此外, COX作为非甾体抗炎药的主要靶分子也得到越来越多的关注。

■背景资料

COX-2被认为是炎症早期阶段促炎症反应的酶, 目前对其在诸如类风湿性关节炎、炎症性肠病、哮喘等急慢性炎症中的作用了解较多, 但对其在AP中的潜在作用所知较少。

■同行评议者

许乐, 主任医师, 北京医院消化科

■研发前沿

COX作为非甾体抗炎药的主要靶分子也得到越来越多的关注。

1.2 COX-2的生物学特性

1.2.1 体内分布及其功能: 以往认为COX-2在体内呈诱导性表达。在生理状态下, 大多数组织不表达。当受到炎症性细胞因子、生长因子、内毒素及某些有丝分裂原的刺激时, COX-2在这些组织的表达增加10-80倍。早期发现COX-2合成产物(如PGE₂)与疼痛及炎症有关, 近来发现非炎症组织如肾、颅骨、软骨及女性生殖系统肿瘤中也有COX-2构成性表达, 但其生理意义不明。目前认为在生理情况下, COX-2可能参与生殖和分娩等过程。在病理情况下, COX-2参与炎症及肿瘤的形成, COX-2的产物通过增加血管通透性引起组织水肿, 对白细胞有趋化作用, 降低神经纤维的刺激阈值而致病。选择性COX-2抑制剂的相关研究也证实, COX-2在炎症、疼痛和发热中起重要的作用。

1.2.2 分子生物学特点: COX-2可催化环氧合酶反应, 成熟的COX-2为含有587个氨基酸的同源二聚体, 每个单体含有三个结构域: 氨基端含50个氨基酸的表皮生长因子结构域, 相邻的含50个左右氨基酸残基的膜结构域和巨大的约含460个氨基酸残基的羧基端球形的催化结构域。人COX-2基因长8.3 kb, 含有10个外显子和9个内含子, 位于1号染色体的q25.2-q25.3。人和鸡的COX-2启动子均含有典型的TATA盒, 而小鼠和大鼠的启动子则不含有此序列。

COX-2基因呈多态性表达, 报道中指出COX-2中的7种基因型(rs5275, rs2206593, rs4648262, rs4648261, rs2066826, rs5277, rs2745557)均与AP的发病有关^[1]。计算机进行结构研究表明, 在COX-2启动子中存在如下转录因子的一致序列: CArG盒、NF-IL-6、鼠核蛋白-1(PEA-1)、PEA-3、myb、GATA-1、外生物素(xenobiotic)反应组件、cAMP反应组件、核因子-κB(nuclear factor-kappaB, NF-κB)、P1物质等。很多因子均可调节细胞和组织中COX-2的表达水平, 其中包括血小板凝集抑制剂、白介素-1(interleukin 1, IL-1)、脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、表皮生长因子、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)和干扰素-γ等可刺激COX-2的表达; 抗炎因子如IL-4、IL-10及转化生长因子β可阻断COX-2的表达^[2-5]。因此认为COX-2在炎症反应中起着关键的作用。COX-2主要位于内质网和核膜, 因此COX-2产生的PG产物可能优先进入核内, 调节靶基因的转录。

COX-2在不同类型的细胞和组织中分别呈诱导型或结构型表达, 并参与不同的生物学过程, 包括繁殖、免疫、肾脏生理、神经传导、骨质吸收和胰腺分泌。在这些细胞中调节COX-2表达的因子也有生理过程和组织的特异性。在不同类型细胞中COX-2的表达对刺激的敏感性不同, 调节不同组织特异的生理活动。

2 COX-2与AP

2.1 COX-2与AP的相关性 AP包括了复杂的“瀑布样级联反应”, 开始于胰腺腺泡细胞内的消化酶激活, 造成腺泡细胞的损伤, 导致局部和全身系统的炎症反应^[6]。COX-2被认为是炎症早期阶段促炎症反应的酶, 目前对其在诸如类风湿性关节炎、炎症性肠病、哮喘等急慢性炎症中的作用了解较多, 但对其在AP中的潜在作用所知较少。动物实验表明, 在诱导的AP模型中COX-2在胰腺组织的表达主要见于血管、微血管内皮和胰腺腺泡细胞。Zabel-Langhenning等^[7]的研究证实, 在雨蛙肽诱导的AP动物模型中, 腺泡细胞的COX-2 mRNA及其血清水平较正常对照组明显升高。Song等^[8]在雨蛙肽诱导的实验性AP动物模型中发现胰腺组织的COX-2 mRNA水平在使用雨蛙肽后15 min内升高、COX-2蛋白水平在4 h内升高。de Almeida等^[9]研究认为COX-2在实验性AP动物中的促炎症作用可能是多因素的, 包括了NF-κB的活化, 以及促进热休克蛋白(heat shock protein, HSPs)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达合成, 活化中性粒细胞等。可见COX-2在AP炎症反应的发展过程中有着重要的作用, 有报道认为在AP的进展和严重程度方面COX-2是一个关键的前炎症介质, 但其具体的作用机制目前尚不明确。目前认为COX-2作用于胰腺的可能机制为: 促进胰酶的分泌; 影响胰腺血流和诱发胰腺微循环障碍; 促进胰腺血管内皮炎症; 水解生物膜, 破坏线粒体和溶酶体。

2.2 COX-2与炎症介质 炎症介质包括有TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8、PAF、P物质、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)等促炎症介质和IL-10、C5a、可溶性TNF受体(soluble TNF receptor, sTNFR)、中性肽链内切酶(NEP)等抗炎因子, 他们在AP演变中具有重要的作用。其中一些介质的表达可由核转录因子如NF-κB调节^[10]。目前尚不清楚哪种介质在AP的病理生理过程中起主导作用。COX-2

的表达由促炎因子刺激, 能被抗炎因子所阻断. 目前发现COX-2基因上含有TATA盒和多个转录因子结合位点以调控其表达, 这些转录因子结合位点包括NF-IL-6、NF- κ B、CMAP结合蛋白, 因此COX-2可广泛受到炎症介质调节. IL-1、IL-6、TNF- α 和NF- κ B等促炎因子诱导COX-2表达, IL-14、IL-10、TNF- β 等抗炎因子则抑制COX-2表达同时可减轻AP的严重程度, 说明COX-2在AP的炎症反应中有着重要作用. IL-1 β 、TNF- α 、LPS可激活NF- κ B信号传导途径, 而COX-2的启动子含有两个公认的顺式激活调控序列, 可被NF- κ B家族的转录因子所识别^[11]. NF- κ B是控制前炎性因子表达的重要转录因子之一. 有证据表明, 激活NF- κ B是诱导COX-2表达所必需. 此外, 质粒转染实验也证实, NF- κ B顺式调节位点的突变可减少TNF- α 诱导的COX-2转录增加. 而近来研究证实, 在COX-2基因敲除的AP小鼠模型中核因子- κ B活性较正常小鼠的AP模型低^[10], 可见COX-2的诱导表达可能也是激活NF- κ B所必需的. COX-2与NF- κ B二者之间的相互关系有待进一步的研究以明确.

2.3 COX-2与胰腺微循环 胰腺微循环有其独特的解剖学特点, 即大部分胰腺小叶血供来自于单支终末小动脉, 相邻的小叶内动脉及其分支无吻合存在. 胰腺毛细血管具有膜孔, 通透性较其他组织更高. 胰腺组织的血流量与外分泌相适应, 并受生长抑素、促胰液素和胆囊收缩素调节. 胰腺微循环的紊乱易于引起胰腺缺血, 进而发展为AP. 微循环障碍也使得血管内皮细胞受损, 血管通透性增加, 白细胞渗出, 进一步启动炎症的级联反应. Yan等在雨蛙肽诱导的急性间质性胰腺炎大鼠模型中观察到胰腺毛细血管血流量下降、功能性毛细血管密度减少、毛细血管不规则间断灌注和细小动脉的灌注不足, 尤其在使用雨蛙肽后的第8小时最为明显, 而这个时间与胰腺组织中COX-2 mRNA表达的升高相一致^[12,13]. 目前对于COX-2介导胰腺微循环改变有以下几种可能解释: (1)COX-2与iNOS合作, 协同参与血小板活化和血栓形成, 促进微循环紊乱的发生、影响微循环的稳定性^[14]; (2)可能联合过度表达的黏附分子(如: ICAM-1, PCAM-1等), 黏附分子在体内外实验中部分参与了微血管屏障的紊乱^[15,16]; (3)可能与COX-2反馈控制过氧化物酶体增生激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)有关, PPAR- γ 在巨噬细胞的表达也被假设为炎症反应

的负调控子^[3]. 已有报道认为前列腺素是AP病理过程中重要的介质, 前列腺素物质的失衡是AP微循环障碍的重要因素之一^[17]. 在花生四烯酸的代谢产物中, TXA₂和PGI₂是一对重要的缩/舒血管物质, 在调节微循环方面起着重要作用, 二者之间产生和释放的失衡可以造成微循环的障碍. 目前有待进一步的研究以明确COX-2与AP的关系过程中胰腺微循环和血管内皮细胞功能紊乱之间的具体机制.

3 选择性COX-2抑制剂

选择性COX-2抑制剂如塞来昔布(celecoxib)、NS-398、帕瑞考昔(parecoxib)等目前在动物实验中应用较多, 其对AP的治疗作用在动物实验中也得到了证实. Alhan等预先使用塞来昔布能减轻雨蛙肽诱导的AP动物模型的胰腺和相关的肺损伤, 并认为塞来昔布能拮抗粒细胞产生的氧自由基, 但没有明显降低死亡率^[18]. de Almeida等^[9]在实验中将帕瑞考昔注入胆磺酸盐诱导的AP动物模型, 结果表明帕瑞考昔处理组IL-6和IL-1水平明显低于对照组, 但其死亡率没有明显变化. 其他相关的报道也发现选择性COX-2抑制剂能减轻实验性AP的胰腺水肿和坏死. 目前认为其可能作用机制有两方面: 一方面, COX-2抑制剂的直接作用是减少前列腺素的合成, 而前列腺素能引起水肿形成和血管的改变, 因此可以减轻前列腺素的胰腺水肿和坏死. 有实验发现NS-398减轻大小鼠实验性胰腺炎的胰腺^[8]和血清的前列腺素水平^[19]从而抑制炎症反应; 另一方面, COX-2抑制剂可能通过抑制NF- κ B的活性, 抑制促炎细胞因子的释放. 选择性COX-2抑制剂SC-58125的治疗性使用能抑制雨蛙肽诱导的AP动物模型中胰腺组织的NF- κ B活性^[20]. 选择性COX-2抑制剂SC-236减少致炎因子合成并抑制NF- κ B活性^[21]. 近来研究证实COX-2基因敲除小鼠的AP模型中, 其NF- κ B活性明显降低, 胰腺组织的挫伤和AP相关的损伤也较轻.

需要指出的是, 有些实验证明在雨蛙肽诱导的AP动物模型中NS-398和塞来昔布不能抑制NF- κ B的活性^[8]. 也有报道提示临床使用的选择性COX-2抑制剂可能诱发药物性胰腺炎^[22-24]. 且COX-2抑制剂尚存在有诱发心血管疾病的危险, 其潜在的作用仍未明确. 因此, 需要进一步的研究去阐明其能否改变AP的演变过程.

4 结论

在AP的发病过程中, NF- κ B的活化可诱导

■ 相关报道

Zabel-Langhennig等的研究证实, 在雨蛙肽诱导的AP动物模型中, 腺泡细胞的COX-2 mRNA及其血清水平较正常对照组明显升高. Song等在雨蛙肽诱导的实验性AP动物模型中发现胰腺组织的COX-2 mRNA水平在使用雨蛙肽后15 min内升高, COX-2蛋白水平在4 h内升高.

■同行评价

本文阐述了COX-2可以促进早期炎症的发展和诱发胰腺的微循环障碍,对研究急性胰腺炎的病理生理有帮助。

COX-2的大量产生,进一步引起胰腺大量消化酶的激活并释放、影响胰腺血流并诱导胰腺微循环障碍,造成胰腺严重的病理生理改变,导致一系列的临床表现。通过动物实验,可以发现选择性COX-2抑制剂能减轻AP的胰腺损伤。但是选择性COX-2抑制剂在AP临床治疗的应用以及COX-2与NF- κ B之间的确切关系尚有待进一步的研究。

5 参考文献

- 1 Ozhan G, Yanar TH, Ertekin C, Alpertunga B. The effect of genetic polymorphisms of cyclooxygenase 2 on acute pancreatitis in Turkey. *Pancreas* 2010; 39: 371-376
- 2 Caughey GE, Cleland LG, Gamble JR, James MJ. Up-regulation of endothelial cyclooxygenase-2 and prostanoid synthesis by platelets. Role of thromboxane A₂. *J Biol Chem* 2001; 276: 37839-37845
- 3 Crofford LJ, Wilder RL, Ristimäki AP, Sano H, Remmers EF, Epps HR, Hla T. Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues. Effects of interleukin-1 beta, phorbol ester, and corticosteroids. *J Clin Invest* 1994; 93: 1095-1101
- 4 Huang ZF, Massey JB, Via DP. Differential regulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) mRNA stability by interleukin-1 beta (IL-1 beta) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in human in vitro differentiated macrophages. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 187-194
- 5 Wu KK. Control of cyclooxygenase-2 transcriptional activation by pro-inflammatory mediators. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72: 89-93
- 6 Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2005; 5: 132-144
- 7 Zabel-Langhennig A, Holler B, Engeland K, Mössner J. Cyclooxygenase-2 transcription is stimulated and amylase secretion is inhibited in pancreatic acinar cells after induction of acute pancreatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 265: 545-549
- 8 Song AM, Bhagat L, Singh VP, Van Acker GG, Steer ML, Saluja AK. Inhibition of cyclooxygenase-2 ameliorates the severity of pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G1166-G1174
- 9 de Almeida JL, Jukemura J, Coelho AM, Patzina RA, Machado MC, da Cunha JE. Inhibition of cyclooxygenase-2 in experimental severe acute pancreatitis. *Clinics (Sao Paulo)* 2006; 61: 301-306
- 10 Algül H, Tando Y, Schneider G, Weidenbach H, Adler G, Schmid RM. Acute experimental pancreatitis and NF-kappaB/Rel activation. *Pancreatol* 2002; 2: 503-509
- 11 Yamamoto K, Arakawa T, Ueda N, Yamamoto S. Transcriptional roles of nuclear factor kappa B and nuclear factor-interleukin-6 in the tumor necrosis factor alpha-dependent induction of cyclooxygenase-2 in MC3T3-E1 cells. *J Biol Chem* 1995; 270: 31315-31320
- 12 Yan WW, Zhou ZG, Chen YD, Gao HK. Role of COX-2 in microcirculatory disturbance in experimental pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2095-2098
- 13 Zhou ZG, Yan WW, Chen YQ, Chen YD, Zheng XL, Peng XH. Effect of inducible cyclooxygenase expression on local microvessel blood flow in acute interstitial pancreatitis. *Asian J Surg* 2004; 27: 93-98
- 14 Gao HK, Zhou ZG, Chen YQ, Han FH, Wang C. Expression of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 between pancreatic microcirculation and peripheral circulation in rats with acute edematous pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 463-466
- 15 Sun Z, Wang X, Lasson A, Björsson A, Annborn M, Andersson R. Effects of inhibition of PAF, ICAM-1 and PECAM-1 on gut barrier failure caused by intestinal ischemia and reperfusion. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 55-65
- 16 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
- 17 Yücel K, Alhan E, Küçüktülü U, Piri M, Erçin C, Deger O. The effects of prostaglandin E1 on the microperfusion of the pancreas during acute necrotizing pancreatitis in rats. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 544-548
- 18 Alhan E, Kalyoncu NI, Erçin C, Kural BV. Effects of the celecoxib on the acute necrotizing pancreatitis in rats. *Inflammation* 2004; 28: 303-309
- 19 Foitzik T, Hotz HG, Hotz B, Wittig F, Buhr HJ. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) reduces prostaglandin E2 production and attenuates systemic disease sequelae in experimental pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1159-1162
- 20 Slogoff MI, Ethridge RT, Rajaraman S, Evers BM. COX-2 inhibition results in alterations in nuclear factor (NF)-kappaB activation but not cytokine production in acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 511-519
- 21 Seo SW, Jung WS, Piao TG, Hong SH, Yun KJ, Park RK, Shin MK, Song HJ, Park SJ. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor ameliorates cholecystokinin-octapeptide-induced acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2298-2304
- 22 Carrillo-Jimenez R, Nurnberger M. Celecoxib-induced acute pancreatitis and hepatitis: a case report. *Arch Intern Med* 2000; 160: 553-554
- 23 Baciewicz AM, Sokos DR, King TJ. Acute pancreatitis associated with celecoxib. *Ann Intern Med* 2000; 132: 680
- 24 Amaravadi RK, Jacobson BC, Solomon DH, Fischer MA. Acute pancreatitis associated with rofecoxib. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1077-1078

编辑 李军亮 电编 何基才