

炎性细胞因子与重症急性胰腺炎肠屏障功能障碍

骆永富, 王湘英

骆永富, 南华大学 湖南省衡阳市 421001
王湘英, 湖南省人民医院 湖南省长沙市 410005
作者贡献分布: 本文由骆永富综述, 王湘英审校.
通讯作者: 王湘英, 410005, 湖南省长沙市, 湖南省人民医院
ICU. luoyongfu0746@sina.com
收稿日期: 2010-07-05 修回日期: 2010-08-01
接受日期: 2010-08-10 在线出版日期: 2010-09-08

Inflammatory cytokines and intestinal barrier dysfunction in patients with severe acute pancreatitis

Yong-Fu Luo, Xiang-Ying Wang

Yong-Fu Luo, Nanhua University, Hengyang 421001, Hunan Province, China
Xiang-Ying Wang, the People's Hospital of Hunan Province, Changsha 410005, Hunan Province, China
Correspondence to: Xiang-Ying Wang, Department of ICU, the People's Hospital of Hunan Province, Changsha 410005, Hunan Province, China. luoyongfu0746@sina.com
Received: 2010-07-05 Revised: 2010-08-01
Accepted: 2010-08-10 Published online: 2010-09-08

Abstract

Severe acute pancreatitis (SAP) is often associated with intestinal barrier dysfunction (IBD). IBD is a sophisticated pathophysiological process that can lead to intestinal endotoxemia and induce systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Inflammatory cytokines play an important role in the pathogenesis of SAP with IBD. Nuclear factor- κ B and high mobility group box 1 (HMGB1) are important inflammatory cytokines that mediate the systemic inflammatory response in patients with SAP and IBD.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Inflammatory cytokine; Intestinal barrier dysfunction; Nuclear factor- κ B; High mobility group box 1

Luo YF, Wang XY. Inflammatory cytokines and intestinal barrier dysfunction in patients with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(25): 2679-2684

摘要

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,

SAP)患者易发生肠屏障功能障碍(intestinal barrier dysfunction, IBD), 导致肠源性内毒素血症, 诱发和加重全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS). SAP并发IBD的发病机制复杂, 炎性细胞因子在其发生发展过程中起了重要作用, 核因子- κ B和高迁移率族蛋白B1(HMGB1)作为重要的炎性细胞因子亦介导了SAP全身炎症反应和IBD的发生。

关键词: 重症急性胰腺炎; 炎性细胞因子; 肠屏障功能障碍; 核因子- κ B; 高迁移率族蛋白B1

骆永富, 王湘英. 炎性细胞因子与重症急性胰腺炎肠屏障功能障碍. *世界华人消化杂志* 2010; 18(25): 2679-2684
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2679.asp>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种发病率高、病情重、发病机制复杂的急腹症, 死亡率达20%-30%^[1,2]. 肠道是SAP发生应激反应的器官之一, SAP易发生肠屏障功能障碍(intestinal barrier dysfunction, IBD), 导致肠道细菌、内毒素经受损的肠黏膜进入体循环而发生肠源性内毒素血症, 诱发和加重全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 导致较高死亡率^[3]. 在SAP并发IBD发生发展过程中, 多种炎性细胞因子(TNF- α 、IL-1等)起了重要的作用, NF- κ B和HMGB1作为近年来发现的重要的炎性细胞因子亦介导了SAP全身炎症反应和IBD的发生发展. 本文主要阐述TNF- α 、IL-1、NF- κ B、HMGB1与SAP肠屏障功能障碍的关系。

1 炎性细胞因子

细胞因子是多种细胞所分泌的能调节细胞生长分化、调节免疫功能、参与炎症发生和创伤愈合等小分子多肽的统称, 其中介导炎症反应的细胞因子通常被称为炎性细胞因子。

■背景资料

在SAP并发IBD发生发展过程中, 多种炎性细胞因子(TNF- α 、IL-1等)起了重要的作用, NF- κ B和HMGB1作为近年来发现的重要的炎性细胞因子亦介导了SAP全身炎症反应和IBD的发生发展。

■同行评议者

樊晓明, 主任医师, 复旦大学附属金山医院消化科

■ 研发前沿

目前, 针对SAP时如何保护肠屏障功能, 避免肠道通透性增加及菌群紊乱, 促进肠功能恢复, 减少肠道细菌和内毒素移位, 避免其对机体第二次打击成为研究的热点, 提出阻断炎性细胞因子的恶性循环来提高SAP治愈率的新目标。

1.1 TNF- α 和IL-1 TNF主要分为由活化T细胞产生的TNF- β 和活化单核细胞产生的TNF- α , 后者是参与炎症反应的重要因子, 有抗感染、抗肿瘤和促进损伤组织愈合的作用。研究发现^[4], 在一定条件下TNF- α 对机体有利, 但若产生过多, 或与其他细胞因子关系失调, 又会引起一系列炎性损害, 可引起发热、休克、恶病质、及组织器官出血和坏死等。文献报道, 在疾病的初期即开始升高, 对细胞因子级联释放具有重要意义, 是评估SAP预后的主要指标^[5]。

IL-1是由胰腺受到抗原刺激后产生的一种前炎症细胞因子, 在SAP发生过程中迅速产生, IL-1的许多效应与TNF重叠, 他们都能刺激其他细胞因子的释放, 从而发挥协同作用。研究表明^[6], IL-1作为一种重要的早期炎性细胞因子参与了SAP肠屏障功能障碍的发生发展, 并且在促进刺激其他炎性细胞因子的释放起了重要的作用。

1.2 NF- κ B NF- κ B是Sen等1986年首次在成熟B细胞、浆细胞中发现的能与免疫球蛋白 κ 轻链启动子 κ B序列特异结合的核蛋白, 是一种广泛存在于体内多种细胞的核转录因子, 并参与多种疾病的病理生理过程, 在机体的免疫和炎症反应、凋亡调控等方面发挥重要作用。在静息状态时, NF- κ B与NF- κ B抑制蛋白(I κ B)结合, 以无活性的三聚体形式存在于细胞质中, 使之无法进入细胞核, NF- κ B要进入细胞核必须首先与I κ B解离、活化, 活化的NF- κ B与DNA特定的 κ B位点结合, 启动和调节多种炎症介质基因的转录。Rakonczay等^[7]研究报道, NF- κ B作为一种具有基因转录调节作用的蛋白质因子, 在SAP发病的早期即被激活, 可参与许多其他炎性细胞因子如TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8, 以及黏附分子的调控, 促进局部的炎症病变向全身多系统多脏器发展, 因此NF- κ B可能是SAP中细胞因子级联瀑布反应的上游靶点。Xia等^[8]在动物实验上证实NF- κ B阻滞剂可以降低血清淀粉酶的水平 and 减轻SAP的病情。

1.3 高迁移率族蛋白 研究报道^[9], TNF- α 、IL-1等“早期”炎症介质在发病后迅速升高, 迅速达到高峰, 然后迅速下降, 而此时炎症反应和脏器损害仍在继续, 提示可能存在“晚期”炎症介质参与了其病理过程, HMGB1由于产生明显晚于TNF- α 、IL-1等“早期”炎症介质, 且持续时间较长, 而被称为“晚期”炎症介质, 可能参与了SIRS和脓毒症的病理过程。

1.3.1 HMGB1的生物学效应: 高迁移率族蛋白

(high mobility group, HMG)于1973年由Goodwin在牛胸腺中被提取鉴定, 并因其在聚丙烯酰胺凝胶电泳中迁移率快的特性而命名。HMG包括HMGA、HMGB、HMGN家族。HMGB又可分为HMGB1及HMGB2, HMGB1作为HMGB家族的一个亚族, 曾经作为一种转录因子和促生长因子而被广泛研究。1999年Wang等^[9]报道HMGB1是一种重要的晚期炎症介质参与了脓毒症的病理生理过程, 介导了内毒素的致死效应。2002年Scaffidi等^[10]又报道HMGB1是坏死细胞是否发生炎症反应的一关键信号。研究表明^[9,11], HMGB1在感染性脓毒血症、败血症和烧伤等情况下, 作为“晚期”细胞介质在循环和组织中显示出延迟和高水平表达, 以一种时间-剂量依赖方式释放, 可明显影响肝、肺、肠等重要器官的功能, 并可与其他重要的炎性细胞因子如TNF- α 和IL-1等相互诱生, 是内毒素血症致死效应的重要细胞介质, 参与了脓毒症、SIRS及MODS的发生、发展过程。Huang等^[12]进一步证实了HMGB1作为一种重要的“晚期”炎症细胞因子, 参与了内毒素血症和全身炎症反应。

1.3.2 HMGB1在SAP中的作用: 实验和临床亦证实HMGB1作为一种“晚期”炎症介质亦参与了SAP的病理过程, SAP时血清和组织HMGB1高表达。Yasuda等^[13]分析了45例SAP患者血清中HMGB1的浓度变化, 表明SAP患者血清中HMGB1在72 h之内都明显升高, 且与SAP的严重性有关, 在合并多脏器损害和感染的患者升高更加显著。早期对HMGB1干预可以减轻SAP器官功能的损害^[14]。Yang等^[15]的研究显示血清TNF- α 和IL-1水平在大鼠SAP模型建模后迅速升高, 约在3-6 h达高峰, 之后迅速下降, 在建模12 h即降至接近正常水平, 然后一直在较低水平维持至24 h和48 h, 而血清HMGB1水平在建模后12 h开始明显升高, 至建模48 h仍然维持在较高水平, 根据HMGB1的致炎性质以及SAP大鼠血清HMGB1变化的时相, 表明他作为“晚期”炎性因子参与了SAP的全身炎症反应, 他可能是早期炎性因子TNF- α 和IL-1的下游因子。Yuan等^[16]在动物实验上亦证实, 合并有多器官功能障碍的SAP大鼠, 血清HMGB1水平明显升高。

2 SAP与IBD

IBD是各种原因引起的肠黏膜损伤、肠通透性增加, 使肠道防止肠腔内有害物质进入体内其他组织器官和血液循环的功能被破坏, 从而导

致细菌和(或)内毒素移位^[17].

2.1 肠黏膜屏障的组成及功能 正常肠黏膜屏障包括机械屏障、化学屏障、生物屏障和免疫屏障^[18]. 肠道是人体最大的“贮菌库”, 正常肠道内细菌种类达500种以上, 主要为需氧菌和兼性菌, 95%以厌氧菌为主, 末端回肠和结肠细菌较多. 肠黏膜不仅是人体营养物质消化、吸收的重要场所, 同时也是致病微生物和毒素侵入的主要门户. 生理情况下, 机体可通过肠黏膜屏障来有效地阻止致病微生物和毒素越过肠黏膜侵入肠道以外的组织、器官, 以保证机体处于健康状态^[19]. 当肠黏膜屏障损伤时, 肠道中的微生物和毒素便可突破肠黏膜屏障, 引起细菌移位, 导致内毒素血症, 甚至发展为SIRS和MODS^[20].

2.2 SAP伴IBD的发生 文献报道, 无论人体还是动物模型, 胰腺坏死的时间过程与肠道通透性改变的时间过程是一致的^[21]. 研究认为^[22], 肠道通透性的增加提示存在肠屏障功能障碍. Nagpal等^[23]利用糖分子探针对SAP患者肠通透性进行研究, 表明SAP肠通透性明显增加, 存在肠屏障功能障碍. Yasuda等^[24]研究发现, 大鼠SAP发病后6 h肠黏膜开始出现通透性变化, 18 h后发生细菌移位. Liu等^[25]通过计算AP患者的乳果糖/甘露醇的吸收率来测定肠黏膜通透性改变, 亦发现在发病48 h内均存在肠黏膜通透性的明显增加, 且这一现象在重症急性胰腺炎患者尤为明显, 提示在急性胰腺炎早期即发生了肠黏膜的损害, 而且在重症急性胰腺炎患者更为严重. Rychter等^[26]、王湘英等^[27]在动物实验证实了SAP存在有肠屏障功能障碍.

在正常状态下, 肠道内的细菌及内毒素不能通过肠黏膜侵入机体. 肠源性内毒素要作用于全身, 必须经过易位的过程, 而其易位发生的条件, 除需肠腔内存在大量内毒素外, 还有肠黏膜通透性的增加, 即肠黏膜屏障功能受损^[17]. Wang等^[28]实验发现肠道内存在内毒素本身并不能造成肠黏膜屏障功能受损和内毒素易位, 而是作为肠道黏膜屏障功能受损后促使SAP病程进展的加重因素.

2.3 SAP发生IBD的危害 SAP容易发生肠屏障功能障碍是SAP并发感染, 诱发和加重SIRS和MODS, 且病死率居高不下的症结所在^[29]. SAP时IBD的直接危害是肠道BT导致胰腺坏死组织及其他远隔脏器感染, 而间接作用是肠道细菌、内毒素进入体循环导致肠源性内毒素血症, 刺激已经活化的单核和巨噬细胞释放过量的细

胞因子和炎性介质, 促使SIRS的发生, 对胰腺等脏器构成严重的“第二次打击”, 甚至诱发和加重MODS^[30]. Liu等^[25]研究表明IBD在SAP早期即发生, IBD增加了SAP并发SIRS和MODS的发生率. Besselink等^[31]分别在24 h, 48 h, 7 d研究IBD, 细菌移位和临床预后三者的关系, 表明在重SAP病情演变中, 存在IBD, IBD增加了患者菌血症、胰腺坏死、多脏器功能衰竭和死亡率的发生. Rychter等^[26]在动物实验上亦证实大鼠SAP肠屏障功能障碍增加了SAP大鼠继发感染、内毒素血症和死亡率的发生.

3 炎性细胞因子与IBD

目前与SAP发病相关的机制有: 胰酶自身消化学说、炎症因子学说、胰腺微循环障碍学说、细胞凋亡学说等. 1988年Rindernecht提出AP白细胞过度激活学说, 认为胰腺组织作为抗原或炎性刺激物激活单核细胞和白细胞释放细胞因子, 并通过“瀑布效应”释放炎性介质产生“瀑布样级联反应”, 使得炎症不断扩散、恶化. 肠道是SAP常见的受损靶器官, SAP易发生IBD, 但其具体机制尚未完全清楚. 研究认为^[32], 炎性细胞因子的产生和释放在SAP时IBD的发生发展过程中起重要作用, 加重了SAP的病程.

3.1 TNF- α 、IL-1、NF- κ B在SAP时IBD中的作用及机制 SAP早期胰腺内、肠黏膜即有白细胞的过度激活, 产生的大量炎性细胞因子如TNF- α 、IL-1、IL-6等, 介导了肠黏膜的炎症反应, 导致IBD, 使肠道内细菌和毒素通过受损肠道移位至肠道外各组织器官, 进一步促进细胞因子、炎性介质、蛋白酶类和氧自由基等大量释放, 进一步加重肠黏膜损伤, 如此形成恶性循环, 导致了SIRS、MODS等的发生, 加重SAP病程^[33]. TNF- α 的释放促进了全身炎症反应, 在SAP时, 作用于肠道造成肠黏膜屏障功能的损害^[25], 但其具体机制尚不明确. 研究报道^[34,35], TNF- α 、IL-1可能通过诱导产生肌球蛋白轻链激酶, 损伤肠上皮细胞间的紧密连接. Bruewer等^[36]认为TNF- α 亦通过引起肠上皮细胞凋亡, 而增加肠黏膜的通透性, 导致肠屏障功能障碍. Clark等^[37]亦认为TNF- α 能直接损伤肠上皮细胞间的紧密连接, 降低肠黏膜细胞ATP水平, 加重肠黏膜机械屏障损伤, 造成细菌移位. 杨俊山等^[38]研究报道, ANP大鼠6 h后小肠黏膜细胞NF- κ B的表达明显增加, 肠黏膜NF- κ B表达的增加早于肠黏膜上皮出现的明显损伤, ANP肠黏膜机械屏障的损

■应用要点
HMGB1作为“晚期”炎症介质将有望成为治疗SAP肠屏障功能障碍的新靶点.

■同行评价

本文对炎性细胞因子与重症急性胰腺炎肠屏障功能障碍进行了综述,具有一定的可读性。

伤可能与肠黏膜细胞中NF- κ B的表达增加有关。Wang等^[28]亦证实, SAP时大鼠肠上皮细胞的NF- κ B p65表达升高, 使用PDTC抑制剂, 代表肠黏膜通透些的指标DAO降低, 肠屏障功能障碍损害减轻, 提示NF- κ B亦介导了SAP时IBD的发生发展。

3.2 HMGB1在IBD中的作用及机制 目前, HMGB1在SAP时IBD中的作用逐步得到认识。Yasuda等^[24]证实了SAP时HMGB1表达延迟升高, 介导肠黏膜通透性增加。Luan等^[39]研究中SAP大鼠肠组织HMGB1表达延迟并持续增高, 呈时间-剂量依赖性地增加肠上皮通透性, 同时, 血浆LPS、DAO等反映肠黏膜屏障功能的指标也不同程度的升高, 与肠组织损伤的形态和病理组织检查的结果一致, 提示HMGB1参与了SAP肠屏障功能损害的病理过程。HMGB1介导肠黏膜屏障的机制尚不明确, 可能为HMGB1以及B盒能以一种时间剂量方式, 通过增加Caco-2人肠上皮细胞诱生一氧化氮合成酶(iNOS) mRNA 的表达以及NO的合成, 从而增加该细胞的通透性, 对野生型小鼠给予B盒可增加回肠黏膜的通透性, 并使肠道细菌移位至肠系膜淋巴结, 该效应在iNOS基因敲除的小鼠中则不能观察到, 表明HMGB1和HMGB1 B盒都能通过依赖于NO的生成, 引起肠屏障功能的变化^[40]。

4 结论

目前, 针对SAP时如何保护肠屏障功能, 避免肠道通透性增加及菌群紊乱, 促进肠功能恢复, 减少肠道细菌和内毒素移位, 避免其对机体第二次打击成为研究的热点, 提出阻断炎性细胞因子的恶性循环来提高SAP治愈率的新目标^[41]。动物实验表明^[42-44], 抑制细胞因子的活化可以减轻SAP局部及全身炎症反应。然而, 临床上使用TNF- α 、IL-1等“早期”炎性细胞因子拮抗剂, 相应的临床效果亦不甚满意^[45]。HMGB1作为“晚期”炎症介质将成为有希望治疗SAP肠屏障功能障碍的新靶点^[46-48]。而NF- κ B作为SAP中细胞因子级联瀑布反应的上游靶点, 调控TNF- α 、IL-1等细胞因子的释放, 若同时检测NF- κ B和“晚期”炎症介质HMGB1的动态变化, 将为SAP肠屏障功能障碍的研究提供新的思路和方法, 有助于全面了解炎性细胞因子在SAP肠屏障功能障碍发生、发展过程中的作用, 为进一步研究SAP肠屏障功能障碍的防治提供理论依据和实验基础。

参考文献

- Gaisano HY, Gorelick FS. New insights into the mechanisms of pancreatitis. *Gastroenterology* 2009; 136: 2040-2044
- Warsaw AL. Improving the treatment of necrotizing pancreatitis--a step up. *N Engl J Med* 2010; 362: 1535-1537
- van Minnen LP, Blom M, Timmerman HM, Visser MR, Gooszen HG, Akkermans LM. The use of animal models to study bacterial translocation during acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 682-689
- 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
- Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence. *Shock* 2007; 28: 130-140
- Zhang JX, Dang SC, Qu JG, Wang XQ, Chen GZ. Changes of gastric and intestinal blood flow, serum phospholipase A2 and interleukin-1beta in rats with acute necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3578-3581
- Rakonczay Z Jr, Hegyi P, Takács T, McCarroll J, Saluja AK. The role of NF-kappaB activation in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut* 2008; 57: 259-267
- Xia SH, Fang DC, Hu CX, Bi HY, Yang YZ, Di Y. Effect of BN52021 on NFkappa-Bp65 expression in pancreatic tissues of rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 882-888
- Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Che J, Frazier A, Yang H, Ivanova S, Borovikova L, Manogue KR, Faist E, Abraham E, Andersson J, Andersson U, Molina PE, Abumrad NN, Sama A, Tracey KJ. HMGB-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999; 285: 248-251
- Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature* 2002; 418: 191-195
- Angus DC, Yang L, Kong L, Kellum JA, Delude RL, Tracey KJ, Weissfeld L. Circulating high-mobility group box 1 (HMGB1) concentrations are elevated in both uncomplicated pneumonia and pneumonia with severe sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35: 1061-1067
- Huang W, Tang Y, Li L. HMGB1, a potent proinflammatory cytokine in sepsis. *Cytokine* 2010; 51: 119-126
- Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Ajiki T, Fujino Y, Suzuki Y, Kuroda Y. Significant increase of serum high-mobility group box chromosomal protein 1 levels in patients with severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33: 359-363
- Sawa H, Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Shinzeki M, Nakajima T, Kuroda Y. Blockade of high mobility group box-1 protein attenuates experimental severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7666-7670
- Yang ZY, Ling Y, Yin T, Tao J, Xiong JX, Wu HS, Wang CY. Delayed ethyl pyruvate therapy attenuates experimental severe acute pancreatitis via

- reduced serum high mobility group box 1 levels in rats. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4546-4550
- 16 Yuan H, Jin X, Sun J, Li F, Feng Q, Zhang C, Cao Y, Wang Y. Protective effect of HMGB1 a box on organ injury of acute pancreatitis in mice. *Pancreas* 2009; 38: 143-148
- 17 Balzan S, de Almeida Quadros C, de Cleve R, Zilberstein B, Ceconello I. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 464-471
- 18 高金生, 杨书良. 肠黏膜屏障损伤的原因与机制研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1540-1544
- 19 Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut* 2006; 55: 1512-1520
- 20 Souza DG, Vieira AT, Soares AC, Pinho V, Nicoli JR, Vieira LQ, Teixeira MM. The essential role of the intestinal microbiota in facilitating acute inflammatory responses. *J Immunol* 2004; 173: 4137-4146
- 21 Cicalese L, Sahai A, Sileri P, Rastellini C, Subbotin V, Ford H, Lee K. Acute pancreatitis and bacterial translocation. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1127-1132
- 22 Ding LA, Li JS, Li YS, Zhu NT, Liu FN, Tan L. Intestinal barrier damage caused by trauma and lipopolysaccharide. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2373-2378
- 23 Nagpal K, Minocha VR, Agrawal V, Kapur S. Evaluation of intestinal mucosal permeability function in patients with acute pancreatitis. *Am J Surg* 2006; 192: 24-28
- 24 Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Kuroda Y. Breakdown of intestinal mucosa via accelerated apoptosis increases intestinal permeability in experimental severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2006; 135: 18-26
- 25 Liu H, Li W, Wang X, Li J, Yu W. Early gut mucosal dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36: 192-196
- 26 Rychter JW, van Minnen LP, Verheem A, Timmerman HM, Rijkers GT, Schipper ME, Gooszen HG, Akkermans LM, Kroese AB. Pretreatment but not treatment with probiotics abolishes mouse intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis. *Surgery* 2009; 145: 157-167
- 27 王湘英, 张兴文, 肖彦, 李想, 卢义展. 清胰汤对急性出血坏死性胰腺炎肠道细菌及内毒素移位的影响. 中国普通外科杂志 2010; 19: 255-258
- 28 Wang YL, Zheng YJ, Zhang ZP, Su JY, Lei RQ, Tang YQ, Zhang SD. Effects of gut barrier dysfunction and NF-kappaB activation on aggravating mechanism of severe acute pancreatitis. *J Dig Dis* 2009; 10: 30-40
- 29 Dervenis C, Smailis D, Hatzitheoklitos E. Bacterial translocation and its prevention in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 415-418
- 30 刘晓臣, 彭燕. 肠屏障功能障碍与重症急性胰腺炎. 世界华人消化杂志 2006; 14: 3131-3135
- 31 Besselink MG, van Santvoort HC, Renooij W, de Smet MB, Boermeester MA, Fischer K, Timmerman HM, Ahmed Ali U, Cirkel GA, Bollen TL, van Ramshorst B, Schaapherder AF, Witteman BJ, Ploeg RJ, van Goor H, van Laarhoven CJ, Tan AC, Brink MA, van der Harst E, Wahab PJ, van Eijck CH, Dejong CH, van Erpecum KJ, Akkermans LM, Gooszen HG. Intestinal barrier dysfunction in a randomized trial of a specific probiotic composition in acute pancreatitis. *Ann Surg* 2009; 250: 712-719
- 32 陈玉梅, 冯志杰. 急性胰腺炎肠道功能障碍的发病机制与治疗. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1643-1648
- 33 Bock J, Liebisch G, Schweimer J, Schmitz G, Rogler G. Exogenous sphingomyelinase causes impaired intestinal epithelial barrier function. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5217-5225
- 34 Al-Sadi R, Ye D, Dokladny K, Ma TY. Mechanism of IL-1beta-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability. *J Immunol* 2008; 180: 5653-5661
- 35 Wang F, Graham WV, Wang Y, Witkowski ED, Schwarz BT, Turner JR. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha synergize to induce intestinal epithelial barrier dysfunction by up-regulating myosin light chain kinase expression. *Am J Pathol* 2005; 166: 409-419
- 36 Bruewer M, Luegering A, Kucharzik T, Parkos CA, Madara JL, Hopkins AM, Nusrat A. Proinflammatory cytokines disrupt epithelial barrier function by apoptosis-independent mechanisms. *J Immunol* 2003; 171: 6164-6172
- 37 Clark EC, Patel SD, Chadwick PR, Warhurst G, Curry A, Carlson GL. Glutamine deprivation facilitates tumour necrosis factor induced bacterial translocation in Caco-2 cells by depletion of enterocyte fuel substrate. *Gut* 2003; 52: 224-230
- 38 杨俊山, 田玉芝, 陈瑞丰. 急性坏死性胰腺炎大鼠肠黏膜核因子- κ B的表达及其意义. 中国普通外科杂志 2004; 13: 543-545
- 39 Luan ZG, Zhang H, Ma XC, Zhang C, Guo RX. Role of high-mobility group box 1 protein in the pathogenesis of intestinal barrier injury in rats with severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: 216-223
- 40 Sappington PL, Yang R, Yang H, Tracey KJ, Delude RL, Fink MP. HMGB1 B box increases the permeability of Caco-2 enterocytic monolayers and impairs intestinal barrier function in mice. *Gastroenterology* 2002; 123: 790-802
- 41 Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379-2400
- 42 Nakajima T, Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Shinzeki M, Sawa H, Kuroda Y. Protective effects of vascular endothelial growth factor on intestinal epithelial apoptosis and bacterial translocation in experimental severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2007; 34: 410-416
- 43 Matheus AS, Coelho AM, Sampietre S, Jukemura J, Patzina RA, Cunha JE, Machado MC. Do the effects of pentoxifylline on the inflammatory process and pancreatic infection justify its use in acute pancreatitis? *Pancreatol* 2009; 9: 687-693
- 44 Malleo G, Mazzon E, Genovese T, Di Paola R, Muià C, Centorrino T, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. Etanercept attenuates the development of cerulein-induced acute pancreatitis in mice: a comparison with TNF-alpha genetic deletion. *Shock* 2007; 27: 542-551
- 45 Yoshinari D, Takeyoshi I, Koibuchi Y, Matsumoto K, Kawashima Y, Koyama T, Ohwada S, Morishita Y. Effects of a dual inhibitor of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 on lipopolysaccharide-induced lung injury in rats: involvement of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Crit*

- Care Med 2001; 29: 628-634
- 46 Mantell LL, Parrish WR, Ulloa L. Hmgb-1 as a therapeutic target for infectious and inflammatory disorders. *Shock* 2006; 25: 4-11
- 47 朱峰, 龙锦, 何忠野, 葛春林, 郭仁宣, 郭克建. 急性坏死性胰腺炎大鼠胰腺高迁移率族蛋白-1的表达及意义. *中国普通外科杂志* 2007; 16: 418-421
- 48 Yasuda T, Ueda T, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Takeyama Y, Kuroda Y. Increase of high-mobility group box chromosomal protein 1 in blood and injured organs in experimental severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2007; 34: 487-488

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 •

2008 年内科学类期刊总被引频次和影响因子排序

代码	期刊名称	总被引频次			影响因子		
		数值	学科排名	离均差率	数值	学科排名	离均差率
1170	JOURNAL OF GERIATRIC CARDIOLOGY	7	41	-0.99	0.043	41	-0.92
G275	WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	5432	1	3.71	0.792	6	0.52
G803	肝脏	586	25	-0.49	0.594	11	0.14
G938	国际呼吸杂志	645	22	-0.44	0.294	34	-0.43
G415	国际内分泌代谢杂志	663	20	-0.43	0.379	28	-0.27
G501	临床肝胆病杂志	582	27	-0.50	0.441	22	-0.15
G658	临床荟萃	1709	8	0.48	0.356	32	-0.32
G257	临床内科杂志	875	16	-0.24	0.412	24	-0.21
G855	临床消化病杂志	314	32	-0.73	0.294	34	-0.43
G261	临床心血管病杂志	836	17	-0.28	0.371	29	-0.29
G293	临床血液学杂志	408	31	-0.65	0.329	33	-0.37
G491	岭南心血管病杂志	161	39	-0.86	0.158	40	-0.70
G662	内科急危重症杂志	308	34	-0.73	0.279	36	-0.46
G523	内科理论与实践	34	40	-0.97	0.171	39	-0.67
G746	实用肝脏病杂志	312	33	-0.73	0.562	14	0.08
G190	世界华人消化杂志	2480	6	1.15	0.547	17	0.05
G800	胃肠病学	619	23	-0.46	0.621	10	0.19
G326	胃肠病学和肝病学杂志	580	28	-0.50	0.415	23	-0.20
G083	心肺血管病杂志	246	37	-0.79	0.361	31	-0.31
G419	心血管病学进展	585	26	-0.49	0.410	25	-0.21
G260	心脏杂志	553	29	-0.52	0.406	26	-0.22
G610	胰腺病学	268	35	-0.77	0.366	30	-0.30
G234	中国动脉硬化杂志	934	15	-0.19	0.557	16	0.07
G267	中国实用内科杂志	2309	7	1.00	0.487	20	-0.06
G211	中国糖尿病杂志	1567	11	0.36	0.570	13	0.10
G380	中国心血管杂志	256	36	-0.78	0.225	37	-0.57
G203	中国心脏起搏与心电生理杂志	657	21	-0.43	0.562	14	0.08
G633	中国血液净化	680	19	-0.41	0.546	18	0.05
G119	中国循环杂志	694	18	-0.40	0.406	26	-0.22
G231	中华肝脏病杂志	3283	4	1.84	1.119	2	1.15
G235	中华高血压杂志	1168	14	0.01	0.730	8	0.40
G639	中华老年多器官疾病杂志	166	38	-0.86	0.207	38	-0.60
G876	中华老年心脑血管病杂志	588	24	-0.49	0.442	21	-0.15
G155	中华内分泌代谢杂志	1612	10	0.40	0.897	5	0.73
G156	中华内科杂志	3484	3	2.02	0.788	7	0.52
G161	中华肾脏病杂志	1643	9	0.42	1.068	3	1.05
G285	中华消化内镜杂志	1314	13	0.14	0.578	12	0.11
G168	中华消化杂志	2571	5	1.23	1.025	4	0.97
G892	中华心率失常学杂志	494	30	-0.57	0.657	9	0.26
G170	中华心血管病杂志	4186	2	2.63	1.375	1	1.64
G172	中华血液学杂志	1501	12	0.30	0.489	19	-0.06
	平均值	1154			0.520		

以上数据摘自2009年版《中国科技期刊引证报告》(核心版). 科学技术文献出版社, 177-178.