

硫氧还蛋白-1在急性坏死性胰腺炎大鼠肺组织中的表达及褪黑素干预的影响

牛桂军, 唐国都, 梁志海, 钟卫一, 黄文福

■背景资料

急性坏死性胰腺炎临床上又称之为重症急性胰腺炎, 病情发展快、病死率高, 急性胰腺炎相关性肺损伤是其胰外损伤中重要的并发症, 可出现ARDS和呼吸衰竭。氧化应激在该病发病中起着重要作用。

牛桂军, 唐国都, 梁志海, 钟卫一, 黄文福, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

牛桂军, 广西壮族自治区南溪山医院消化内科 广西壮族自治区桂林市 541002

牛桂军, 副主任医师, 副教授, 硕士, 主要从事消化内科和内镜临床工作。

广西自然科学基金资助项目, No. 桂科自0728107

作者贡献分布: 此课题由唐国都、梁志海及牛桂军设计; 研究过程由唐国都指导, 牛桂军、钟卫一及黄文福完成; 数据分析和论文写作由牛桂军与唐国都完成。

通讯作者: 唐国都, 主任医师, 教授, 博士生导师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院消化内科. tguodu02@yahoo.com.cn

电话: 0771-5356501 传真: 0771-5356501

收稿日期: 2009-11-20 修回日期: 2010-01-03

接受日期: 2010-01-11 在线出版日期: 2010-02-28

Effects of melatonin on Trx-1 expression in the lungs of rats with acute necrotizing pancreatitis

Gui-Jun Niu, Guo-Du Tang, Zhi-Hai Liang, Wei-Yi Zhong, Wen-Fu Huang

Gui-Jun Niu, Guo-Du Tang, Zhi-Hai Liang, Wei-Yi Zhong, Wen-Fu Huang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Gui-Jun Niu, Department of Gastroenterology, Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Guangxi, Gui Ke Zi No. 0728107

Correspondence to: Professor Guo-Du Tang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. tguodu02@yahoo.com.cn

Received: 2009-11-20 Revised: 2010-01-03

Accepted: 2010-01-11 Published online: 2010-02-28

Abstract

AIM: To investigate the expression of thioredoxin-1 (Trx-1) in the lungs of rats with *L*-arginine (*L*-Arg)-induced acute necrotizing pancreatitis (ANP) and assess the effects of melatonin on Trx-1 expression.

METHODS: Seventy-two male Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups:

normal control group, model control group and melatonin intervention group. The ANP model group was intraperitoneally injected three times with 6% *L*-Arg at a dose of 25 mL/kg body weight at an interval of 1 h to induce ANP. The normal control group was intraperitoneally injected with equal volumes of normal saline. The melatonin intervention group was injected intraperitoneally with 0.25% melatonin at a dose of 20 mL/kg body weight half an hour before ANP induction. Rats were executed at 6, 12 and 24 hours after last *L*-Arg injection. The expression of Trx-1 in the lungs was detected by immunohistochemistry. The pathological changes in the pancreas and lungs were analyzed and scored according to Kussner's and Lei's criteria, respectively. The contents of serum Trx-1 and amylase were measured.

RESULTS: At 6, 12 and 24 hours after last *L*-Arg injection, the pathological changes in the pancreas and lungs in the model control group were more severe than those in the normal control group (all $P < 0.01$). However, the pathological changes in the pancreas and lungs in the melatonin intervention group were milder than those in the model control group ($P < 0.01$ or 0.05). At 24 hours, the content of serum amylase in the model control group was significantly higher than that in the normal control group ($4\,598\text{ U/L} \pm 2\,274\text{ U/L}$ vs $2\,033\text{ U/L} \pm 863\text{ U/L}$, $P < 0.01$). In contrast, the content of serum amylase in the melatonin intervention group was lower than that in the model control group ($3\,990\text{ U/L} \pm 1\,146\text{ U/L}$ vs $4\,598\text{ U/L} \pm 2\,274\text{ U/L}$, $P < 0.05$). Compared to the normal control group, serum Trx-1 contents in the model control group significantly decreased at 6 and 12 hours but significantly increased at 24 hours. The contents of serum Trx-1 in melatonin intervention group at 6 and 12 hours were significantly higher than those in the model control group.

CONCLUSION: Lung injury is closely related to pancreatic injury in ANP. The expression of Trx-1 in the lungs of rats with ANP increases

■同行评议者

陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科

significantly. Overexpression of Trx-1 in the lungs is closely associated with the development of ANP and acute pancreatitis-associated lung injury. Melatonin can, to a certain extent, alter the expression of Trx-1 and reduce pancreatic and pulmonary injury in ANP in rats.

Key Words: Acute necrotizing pancreatitis; Acute lung injury; Thioredoxin-1; Melatonin

Niu GJ, Tang GD, Liang ZH, Zhong WY, Huang WF. Effects of melatonin on Trx-1 expression in the lungs of rats with acute necrotizing pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(6): 550-556

摘要

目的: 探讨内源性硫氧还蛋白-1(Trx-1)在急性坏死性胰腺炎(ANP)大鼠模型肺组织中的表达; 观察褪黑素对ANP胰和肺脏的保护作用和对肺组织Trx-1表达的影响。

方法: 将72只SD大鼠随机分成对照组(C组, $n = 24$)、急性胰腺炎组(A组, $n = 24$)、褪黑素前干预组(M组, $n = 24$)。A组用6%的左旋精氨酸(*L*-Arginine, *L*-Arg)腹腔内注射, 每次25 mL/kg体质量, 共3次, 注射间隔1 h, 诱导ANP模型, 在首次注射*L*-Arg前30 min腹腔注射生理盐水20 mL/kg体质量1次; C组同法注射相当于A组各次注射用量的等容积生理盐水; M组在诱导胰腺炎前30 min腹腔内注射0.25%褪黑素(20 mL/kg体质量)干预。在注射完*L*-Arg后的6、12、24 h三个时点分批处死大鼠, 应用免疫组织化学技术检测各组ANP肺组织Trx-1的表达, 并观察各组对应各时点胰腺、肺组织病理学和肺免疫组织化学的改变; 抽取动脉血测定Trx-1和淀粉酶。

结果: A组大鼠胰腺和肺组织病理损伤在6、12、24 h时点比C组明显加重(均 $P < 0.01$); M组胰腺和肺组织病理损伤在6、12、24 h时点较A组明显减轻($P < 0.01$ 或 0.05)。A组、M组肺组织表达Trx-1量在6、12、24 h时点较C组显著升高(均 $P < 0.01$)。在24 h, A组血清淀粉酶较C组显著升高($4\ 598\ \text{U/L} \pm 2\ 274\ \text{U/L}$ vs $2\ 033\ \text{U/L} \pm 863\ \text{U/L}$, $P < 0.01$); M组较A组低($3\ 990\ \text{U/L} \pm 1\ 146\ \text{U/L}$ vs $4\ 598\ \text{U/L} \pm 2\ 274\ \text{U/L}$, $P < 0.05$)。A组大鼠血清Trx-1含量在6、12 h时点显著降低, 24 h时点显著升高, 呈前低后高趋势; 与A组比较, M组血清Trx-1在6、12 h时点显著升高, 24 h时点显著降低, 量的峰值前移。

结论: Trx-1在ANP肺损伤组织中的过度表达与急性胰腺炎相关性肺损伤关系密切。褪黑素影响Trx-1表达, 并可能在一定程度上减轻

ANP的胰、肺组织损伤。

关键词: 急性坏死性胰腺炎; 急性肺损伤; 硫氧还蛋白-1; 褪黑素

牛桂军, 唐国都, 梁志海, 钟卫一, 黄文福. 硫氧还蛋白-1在急性坏死性胰腺炎大鼠肺组织中的表达及褪黑素干预的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18(6): 550-556
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/550.asp>

0 引言

急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis ANP)临床上又称之为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP), 病情发展快、病死率高。急性胰腺炎相关性肺损伤(acute pancreatitis-associated lung injury, APALI)是ANP胰外损伤中重要的并发症, 可出现急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)和呼吸衰竭^[1-3]。氧化应激在APALI中起着重要作用, 硫氧还蛋白-1(thioredoxin-1, Trx-1)作为组织细胞氧化应激的重要指标, 在该病的作用尚不清楚。ANP时, Trx-1在肺等组织的表达情况尚知之甚少; 其表达程度与肺组织损伤程度关系如何目前亦不清楚^[4,5]。褪黑素(melatonin, MT)因其强抗氧化活性近年来也受到关注^[6]。在大剂量左旋精氨酸(*L*-arginine, *L*-Arg)分次腹腔注射诱发的实验性ANP大鼠动物模型中, 肺组织在ANP发展过程中, 其Trx-1表达情况和组织病理炎症程度有无相关改变; 褪黑素对ANP肺组织Trx-1表达和胰脏组织的病理改变的影响国内外罕有报道。本实验拟用大剂量*L*-Arg腹腔注射制备ANP大鼠模型, 研究Trx-1在ANP大鼠模型中肺组织表达情况, 探讨Trx-1与氧化应激在ANP肺损伤的关系; 观察褪黑素对ANP及肺急性损伤的保护作用和对Trx-1表达的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂SD大鼠72只, 体质量180-250 g, 由广西医科大学实验动物中心提供。*L*-Arg和褪黑素购于美国Sigma公司; 一抗: Thioredoxin-1 (C63C6) Rabbit mAb(Cell Signaling); 大鼠Trx-1 ELISA试剂盒由Adlitteram诊断实验室提供。 α -淀粉酶试剂盒(上海执诚生物技术有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 ANP动物模型的制备: 根据谭至柔等^[7]实验方法并加以改进制备ANP大鼠模型: SD大鼠按随机表法分成正常对照组(C组, $n = 24$)、ANP

■ 研究前沿

氧化应激在APALI中起着重要作用, 已经成为该病研究热点。硫氧还蛋白-1作为组织细胞氧化应激的重要指标, 在该病的作用尚不清楚, 在肺等组织的表达情况尚知之甚少; 其表达程度与肺组织损伤程度关系如何目前亦不清楚。褪黑素因其强抗氧化活性近年来也受到关注, 褪黑素对ANP肺组织Trx-1表达国内外罕有报道, 对胰脏组织的病理改变的影响研究有限, 有必要深入研究。

■相关报道

本课题组前期研究证实,在野生鼠实验性ANP中胰腺组织该蛋白表达上调,褪黑素干预可致其表达峰值提前。现进一步深入研究他们在APALI的作用。

组(A组, $n = 24$)、褪黑素前干预组(M组, $n = 24$)。所有大鼠实验前禁食12 h, 自由饮水。A组用6%的L-Arg腹腔内注射, 每次25 mL/kg体质量, 共3次, 注射间隔1 h, 诱导ANP模型。C组大鼠腹腔内注射等量生理盐水。干预组参考Szabolcs等^[6]方法: M组应用0.25%褪黑素(melatonin)(20 mL/kg体质量)在诱导ANP前30 min腹腔注射进行预处理。各组大鼠在末次注射L-Arg后, 于6、12和24 h 3个时点, 每组各处死8只大鼠。从腹主动脉取血在-80 °C保存并留取胰脏组织标本待测。

1.2.2 血清淀粉酶和Trx-1测定: 用EPS速率法, 在日立7170A大型全自动生化仪上检测。(校准品: 英国Randox公司)。Trx-1按ELISA试剂盒说明书操作检测。

1.2.3 提取肺和胰腺组织行组织病理学检查: 将右下肺和胰腺标本完全浸入10%中性甲醛液固定, 用石蜡包埋、切片及HE染色。采用单盲法由病理科医师对大鼠肺组织的病理改变, 在光镜下观察并分别按雷文章等^[8]结合Schmidt等^[9]评分标准进行综合评分; 胰腺组织按Kusser等^[10]评分法进行病理评分。光学显微镜下观察胰腺组织的病理学改变。在每例大鼠肺和胰腺组织中, 随机各取5个视野进行综合评分。

1.2.4 免疫组织化学技术检测肺组织Trx-1表达水平: 采用Elivison二步法检测Trx-1。兔抗鼠多克隆一抗(Thioredoxin 1 Babbit aMb, Cell Signaling公司)工作浓度为1:200, 生物素化抗兔二抗来源于即用型免疫组织化学Elivison plus广谱试剂盒。用PBS替代一抗作阴性对照, 用已知阳性肺癌切片作阳性对照。染色模式: 胞核和/或胞质。

肺组织免疫组织化学评分参照Lu等^[11]采用半定量积分法: 在全片上、下、左、右、中各随机选取一个400倍视野, 观察每个视野中阳性细胞的染色强度及该强度细胞占视野中所有肺细胞的百分率。分级: 按阳性细胞占总细胞数的百分率分4级, I级: 5%-25%; II级: 26%-50%; III级: 51%-75%; IV级: >75%。≥5%作为阳性标准。阳性细胞的染色强度分为4级: 1级: (±); 2级: (+); 3级: (++) ; 4级: (+++)。一个视野的免疫组织化学染色得分 = 该视野中的各种染色强度与该强度阳性细胞的百分率级别的乘积之和。该组织的免疫组织化学染色综合得分 = 5个视野的免疫组织化学染色得分之总和 ÷ 5。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件, 各组计量资料以mean ± SD表示; 采用重复测量资料

的方差分析方法, 球形性检验, 对不同处理组、不同时间点之间各指标进行统计分析; 采用Spearman等级相关进行分析。检验水准为0.05。

2 结果

2.1 血清淀粉酶水平 A组大鼠血清淀粉酶水平比C组增高, 随着观察时间的延长, 血清淀粉酶含量呈逐渐增加趋势, 在24 h达到高峰。与A组相比, M组血清淀粉酶水平12 h下降。A组和M组24 h较6 h明显升高(表1, 图1C)。

2.2 血清Trx-1的水平 A组大鼠血清Trx-1含量在6、12 h时值显著降低, 24 h时值显著升高, 呈前低后高趋势; 与A组比较, M组血清Trx-1在6、12 h显著升高, 24 h时显著降低, 量的峰值前移(表2, 图1D)。

2.3 胰腺组织病理学改变 光镜下C组未见明显病理变化。A组在各时点均可见胰腺组织间质增宽, 小叶间隔及腺泡间隔扩张, 胰腺组织发生不同程度的组织水肿、炎症细胞浸润, 腺泡细胞出现空泡化、脱落及衰变, 部分胰腺组织可见腺泡细胞坏死、腺小叶结构消失等病理学改变。大片状出血少见。病变随时间延长而加重, 24 h达高峰。M组病变较A组明显减轻(表1, 图1A)。

2.4 肺组织病理学改变 C组无明显病理改变。A组镜下可见肺间质和肺泡水肿, 炎症细胞浸润, 间质增宽, 毛细血管淤血, 肺透明膜形成, 甚至灶性或片状肺不张。光镜下病变随着时间的延长加重, 尤以肺泡间隔增宽和炎症细胞大量浸润最为突出。A组评分明显高于C组。M组各时点病变明显较A组轻。(表1, 图1B, 图2)。

2.5 三组大鼠肺组织Trx-1表达 Trx-1主要在肺巨噬细胞、肺泡上皮细胞和小支气管上皮表达。C组大鼠肺组织Trx-1多呈弱表达或无表达, A组和M组均较C组表达显著增强。A组Trx-1的表达随时间延长而增强。M组较A组表达峰值前移, 呈现先高后低趋势(表2, 图1E, 图3)。

2.6 胰腺组织病理评分与其他指标的相关性分析 胰腺组织病理评分: 在M组, 同肺组织病理评分、肺免疫组织化学染色评分和血清淀粉酶呈正相关($r_s = 0.463, P = 0.023$; $r_s = 0.714, P = 0.000$; $r_s = 0.649, P = 0.001$; $P < 0.05, r_s > 0.04$); 在A组, 其评分与肺组织病理评分、肺免疫组织化学染色评分呈正相关($r_s = 0.452, P = 0.027$; $r_s = 0.500, P = 0.013$)。

3 讨论

ANP无论病因如何, 他的结局总是局部和全身

表 1 各组胰腺、肺组织病理评分值和血清淀粉酶检测值 ($n = 8$, mean \pm SD)

分组	胰腺病理评分(分)	肺组织病理评分(分)	血清淀粉酶(U/L)
对照组			
6 h	0.25 \pm 0.46	0.52 \pm 0.35	1 736 \pm 436
12 h	0.13 \pm 0.35	0.52 \pm 0.35	1 901 \pm 777
24 h	0.13 \pm 0.35	1.00 \pm 0.46	2 033 \pm 863
实验组			
6 h	4.50 \pm 1.20 ^b	4.00 \pm 1.52 ^b	2 129 \pm 760
12 h	5.75 \pm 1.49 ^b	7.00 \pm 2.98 ^b	3 012 \pm 1 425 ^a
24 h	8.25 \pm 1.40 ^{bh}	9.52 \pm 2.80 ^{bf}	4 598 \pm 2 274 ^{bh}
干预组			
6 h	1.88 \pm 0.84 ^{bd}	2.52 \pm 1.03 ^{bc}	1 824 \pm 334
12 h	2.38 \pm 1.19 ^{bdf}	4.00 \pm 1.07 ^{bd}	1 835 \pm 499 ^c
24 h	6.75 \pm 2.12 ^{bch}	7.52 \pm 3.76 ^{bch}	3 990 \pm 1 146 ^a

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs C组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs A组; ^e $P < 0.01$ vs 6 h; ^f $P < 0.01$ vs 12 h.

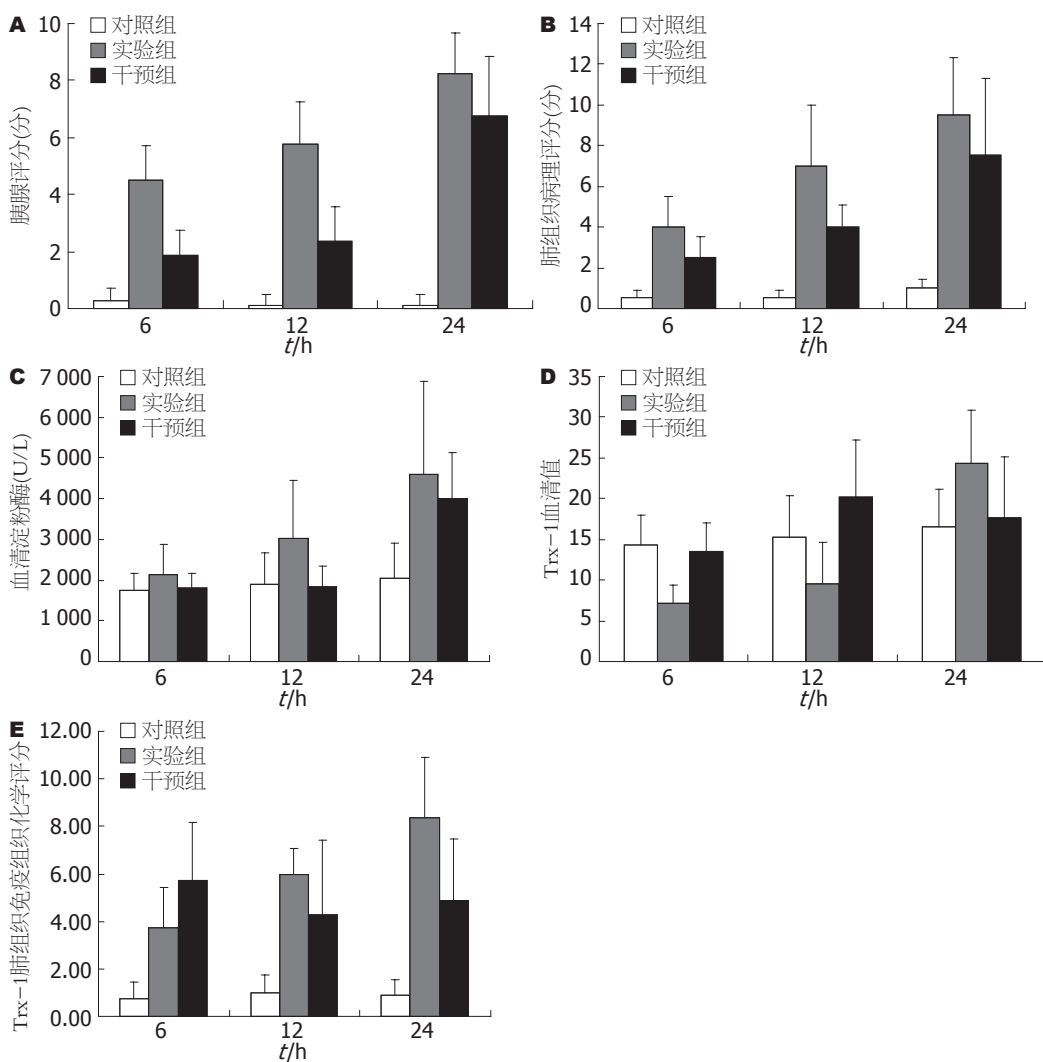


图 1 各组6、12、24 h观察指标. A: 胰腺组织病理评分; B: 肺组织病理评分; C: 淀粉酶评分; D: 血清Trx-1评分; E: 肺组织Trx-1免疫组织化学评分.

的炎症反应, 这与氧化应激和炎症介质的过度释放有关^[1,12,13]. 氧化应激和促炎因子协同, 激

应用要点

本研究有助于研发人工合成Trx-1、Trx-1的内源性调节剂和褪黑素诱导剂的研究; 有助于进一步筛选对涉及氧化应激的急性肺部疾病等炎症相关性疾病的药物治疗; 有助于将来临床应用. 随着研究的深入, 对炎症相关性疾病的防治有重大意义.

同行评价

本文内容丰富, 设计合理, 结果有很好的参考价值.

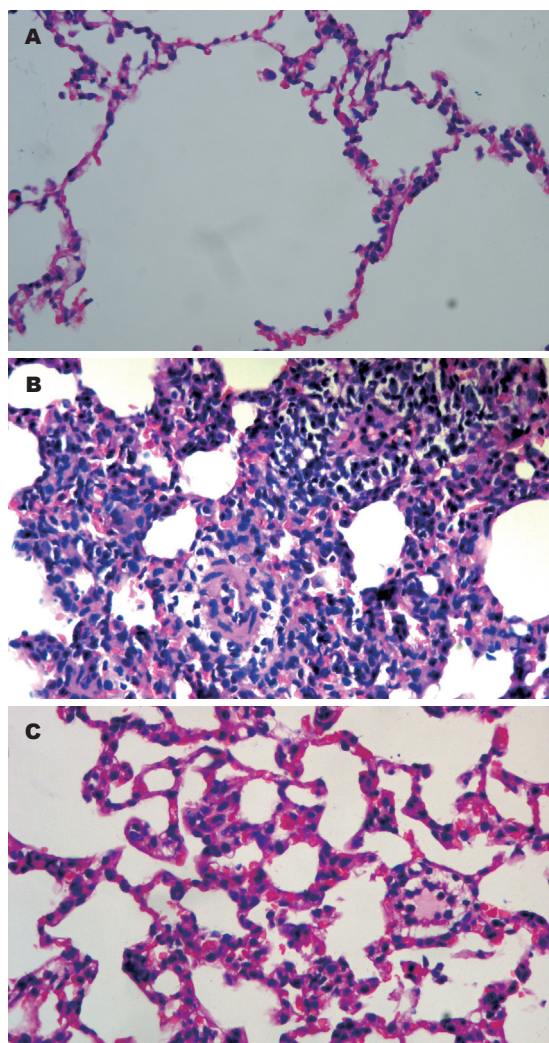


图 2 24 h肺组织病理变化(HE × 400). A: 对照组; B: ANP组; C: 褪黑素组.

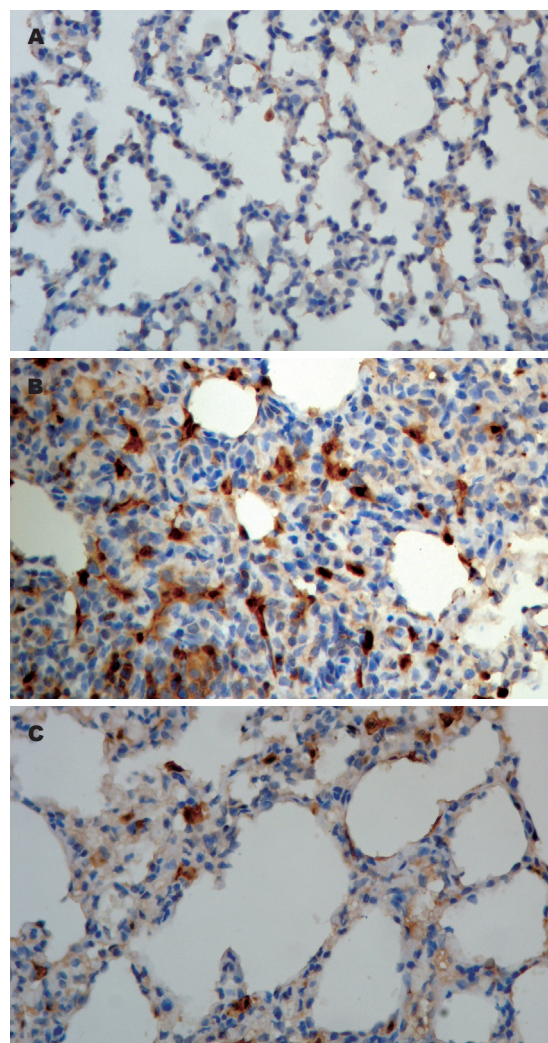


图 3 24 h肺组织免疫组织化学变化(DAB × 400). A: 对照组; B: ANP组; C: 褪黑素组.

活单核巨噬细胞系统产生大量活性氧及活性氮等致微循环障碍. 大量炎性介质进入体循环, 通过多条信号转导通路, 触发了炎症级联扩增的信号转导通道, 导致“二次打击”和全身炎症反应综合征、多器官功能障碍综合征及APALI发生^[2]. 同时, 机体有关细胞释放一系列介质和酶, 如胰蛋白酶、氧自由基(oxygen free radicals, OFR)等直接损伤肺泡上皮及肺血管内皮细胞. 其中II型肺泡上皮细胞在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^[3].

本实验显示应用大剂量L-Arg分次大鼠腹腔注射后, 出现血浆淀粉酶明显升高, 胰腺逐渐出现坏死等病理变化, 并伴发胰腺远隔器官肺的损害, 且随着胰腺损伤加重, 肺脏病理损伤改变相应加重. 光镜下可见肺组织间质水肿, 肺泡间隔增宽, 炎症细胞浸润, 肺泡内可见淡红色肺水

肿液体渗出. 与临床患者SAP病变过程相似, 证明了ANP和APALI模型的建立是成功的, 血清淀粉酶活性在注射L-Arg后12 h升高, 峰值约24 h^[6].

Trx-1是一种反应氧化应激水平的指标, 其在氧化应激和许多炎症相关性疾病表达上调. 急性胰腺炎患者血清中Trx-1增加表达, 并和病情严重程度呈正相关^[12,14]. Trx-1不仅在维持细胞氧化还原状况中起重要作用, 且其可通过抑制炎症部位的中性粒细胞发挥抗炎效应^[12]. 研究发现Trx-1过度表达, 通过抑制NF- κ B活性, 抑制iNOS表达^[15,16]. 高水平的Trx-1可保护胰腺和肺等组织或细胞减轻氧化损伤, 改善胰腺炎及APALI. Trx-1抑制细胞凋亡信号调节激酶-1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK-1)是已知的抗凋亡效应的机制^[4,17]. 给予Trx-1减轻香烟诱导的肺炎症和大鼠的肺损伤^[18,19]. 研究报道Trx-1在间质性肺病和肺损伤患者肺泡巨噬细胞

表 2 各组Trx-1血清值和肺组织免疫组织化学评分值 ($n=8$, mean \pm SD)

分组	Trx-1 血清值	肺免疫组织化学评分
对照组		
6 h	14.298 \pm 3.645	0.75 \pm 0.71
12 h	15.258 \pm 5.178	1.00 \pm 0.76
24 h	16.622 \pm 4.607	0.88 \pm 0.64
实验组		
6 h	7.118 \pm 2.275 ^b	3.75 \pm 1.67 ^b
12 h	9.611 \pm 4.976	6.00 \pm 1.07 ^{bf}
24 h	24.277 \pm 6.646 ^a	8.38 \pm 2.50 ^{bfn}
干预组		
6 h	13.566 \pm 3.393 ^d	5.75 \pm 2.44 ^{bc}
12 h	20.268 \pm 6.868 ^d	4.28 \pm 3.16 ^b
24 h	17.672 \pm 7.407	4.88 \pm 2.59 ^{bc}

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs C组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs A组; ^f $P<0.01$ vs 6 h; ^b $P<0.01$ vs 12 h.

和II型肺泡上皮细胞表达增强^[20,21].

本研究进一步充实了我们前期的探索,在L-Arg诱导的非转基因大鼠的ANP模型中,ANP可诱导Trx-1表达^[22],血清Trx-1的含量呈现随时间延长先降低后升高的趋势,在24 h时达峰值;深入研究表明,A组随时间延长,肺组织的Trx-1蛋白表达均较对照组显著增高,体现了机体的自我保护机制.从相关性分析也可以看出,Trx-1表达与胰腺组织和肺损伤程度呈正相关.表明Trx-1表达与组织炎症反应相关,其表达强度与炎症反应亦有关,反映应激反应和伴随组织结构损伤,在其病理生理过程中发挥重要作用.可作为细胞再生和炎症的标志和反映ANP及相关性肺损伤一个较好指标.

本实验显示,A、M组Trx-1在肺组织不同程度的上调表达,主要定位在肺巨噬细胞和肺泡上皮细胞;肺损伤以肺泡隔增厚特别突出,导致肺泡腔塌陷.而从巨噬细胞和肺泡上皮细胞分泌的Trx-1可能阻断控制上皮细胞的凋亡信号^[17],由于肺泡II型上皮细胞和巨噬细胞对肺组织病理生理过程起关键性作用.因此,我们推测Trx-1在肺巨噬细胞和肺泡上皮细胞的过度表达可能参与了巨噬细胞和肺泡II型上皮细胞调控和活化,在APALI中发挥十分重要的作用.

MT因其强抗氧化活性近来也受到关注.MT可通过电子供体直接对多种氧自由基解毒,还可抑制一氧化氮合酶,使一氧化氮产生减少,并可通过阻断转录因子NF- κ B的活性而发挥抗炎作用^[6].本实验结果显示,ANP大鼠褪黑素前干

表 3 胰腺组织病理评分与其他指标的相关性分析

	A组		M组	
	r_s 值	P值	r_s 值	P值
肺组织病理评分	0.452	0.027	0.463	0.023
肺免疫组织化学评分	0.500	0.013	0.714	0.000
血清淀粉酶	0.374	0.072	0.649	0.001

r_s 值: <0.4低度相关, 0.4–0.7中度相关, >0.7高度相关; $P<0.05$ 有相关性.

预可显著提高血清Trx-1含量,使组织中Trx-1表达峰值提前,而Trx-1可减轻大鼠胰腺和肺的病理损伤.提示褪黑素可通过激活Trx-1的表达发挥抗氧化活性,减轻全身炎症反应,保护胰腺和肺等重要器官.M组24 h胰腺和肺组织Trx-1表达减低,可能与褪黑素半衰期短,腹腔单次注射的药物消耗有关.提示褪黑素对胰腺炎以及其相关性肺损伤有一定保护作用,持续或延长给药时间有望增强疗效.

总之,大剂量L-Arg分次腹腔注射,可以成功制造实验性大鼠ANP及APALI模型;肺损伤病变严重程度在24 h内随ANP病程的延长和胰损伤逐渐加重.Trx-1在ANP血液和肺组织表达上调,提示氧化应激参与了胰腺炎及相关性肺损伤;并可能对该病的发生发展发挥一定保护作用.褪黑素可一定程度影响Trx-1的表达,对减轻实验性ANP动物的胰肺等损伤有一定保护作用.

4 参考文献

- Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2005; 5: 132-144
- Pereda J, Sabater L, Aparisi L, Escobar J, Sandoval J, Viña J, López-Rodas G, Sastre J. Interaction between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis. *Curr Med Chem* 2006; 13: 2775-2787
- Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights. *Chest* 2003; 124: 2341-2351
- Powis G, Montfort WR. Properties and biological activities of thioredoxins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 261-295
- Okamoto T, Asamitsu K, Tetsuka T. Thioredoxin and mechanism of inflammatory response. *Methods Enzymol* 2002; 347: 349-360
- Szabolcs A, Reiter RJ, Letoha T, Hegyi P, Papai G, Varga I, Jarmay K, Kaszaki J, Sari R, Rakonczay Z Jr, Lonovics J, Takacs T. Effect of melatonin on the severity of L-arginine-induced experimental acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 251-258
- 谭至柔, 唐国都, 姜海行, 邓德海, 袁海峰. 抗氧化剂对急性胰腺炎大鼠核因子- κ B和一氧化氮合酶的影响

- 响. 世界华人消化杂志 2004; 12: 711-713
- 8 雷文章, 韦靖江, 沈文律, 金立人. 实验性坏死性胰腺炎多器官损害与内毒素血症的关系. 中华实验外科杂志 1995; 12: 131-132
- 9 Schmidt J, Lewandrowsi K, Warshaw AL, Compton CC, Rattner DW. Morphometric characteristics and homogeneity of a new model of acute pancreatitis in the rat. *Int J Pancreatol* 1992; 12: 41-51
- 10 Kusske AM, Rongione AJ, Ashley SW, McFadden DW, Reber HA. Interleukin-10 prevents death in lethal necrotizing pancreatitis in mice. *Surgery* 1996; 120: 284-288; discussion 289
- 11 Lu CD, Altieri DC, Tanigawa N. Expression of a novel antiapoptosis gene, survivin, correlated with tumor cell apoptosis and p53 accumulation in gastric carcinomas. *Cancer Res* 1998; 58: 1808-1812
- 12 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-G781
- 13 DiMagno MJ, DiMagno EP. New advances in acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 494-501
- 14 World CJ, Yamawaki H, Berk BC. Thioredoxin in the cardiovascular system. *J Mol Med* 2006; 84: 997-1003
- 15 Hoshino T, Nakamura H, Okamoto M, Kato S, Araya S, Nomiya K, Oizumi K, Young HA, Aizawa H, Yodoi J. Redox-active protein thioredoxin prevents proinflammatory cytokine- or bleomycin-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1075-1083
- 16 Kondo N, Nakamura H, Masutani H, Yodoi J. Redox regulation of human thioredoxin network. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8: 1881-1890
- 17 Hoshino Y, Nakamura T, Sato A, Mishima M, Yodoi J, Nakamura H. Neurotrophin demonstrates cytoprotective effects in lung cells through the induction of thioredoxin-1. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37: 438-446
- 18 Sato A, Hara T, Nakamura H, Kato N, Hoshino Y, Kondo N, Mishima M, Yodoi J. Thioredoxin-1 suppresses systemic inflammatory responses against cigarette smoking. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8: 1891-1896
- 19 Tipple TE, Welty SE, Rogers LK, Hansen TN, Choi YE, Kehrer JP, Smith CV. Thioredoxin-related mechanisms in hyperoxic lung injury in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37: 405-413
- 20 Tiitto L, Kaarteenaho-Wiik R, Sormunen R, Holmgren A, Pääkkö P, Soini Y, Kinnula VL. Expression of the thioredoxin system in interstitial lung disease. *J Pathol* 2003; 201: 363-370
- 21 Callister ME, Burke-Gaffney A, Quinlan GJ, Nicholson AG, Florio R, Nakamura H, Yodoi J, Evans TW. Extracellular thioredoxin levels are increased in patients with acute lung injury. *Thorax* 2006; 61: 521-527
- 22 钟卫一, 唐国都, 梁志海, 黄文福, 梁金仙, 王珺平. 褪黑素对大鼠急性坏死性胰腺炎的干预作用及机制. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2352-2356

编辑 李军亮 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 •

《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12400余种. 本版还加大了专家评审力度, 5500多位学科专家参加了核心期刊评审工作. 经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目. 《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页). (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)