

文章编号:1005-6947(2008)09-0914-03

· 文献综述 ·

细胞凋亡在急性胰腺炎发病机制中所起作用的研究进展

郎洁 综述 张培建 审校

(扬州大学第二临床医学院 普通外科研究室, 江苏 扬州 225001)

摘要: 细胞凋亡和细胞坏死是胰腺腺泡细胞两种完全不同的死亡方式, 两者的比例将决定急性胰腺炎表现为水肿型还是出血坏死型。急性胰腺炎时不仅有胰腺腺泡细胞的凋亡同时伴有炎症因子的释放, 而不同的炎症因子对于细胞凋亡的调控大都不一样。笔者就此进行综述。

[中国普通外科杂志, 2008, 17(9): 914-916]

关键词: 胰腺炎; 急性病; 细胞凋亡; 细胞因子; 综述文献

中图分类号: R 657.5

文献标识码: A

在急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 发展过程中胰腺腺泡细胞会出现凋亡和坏死两种死亡方式。有研究表明, 胰腺腺泡细胞凋亡与胰腺炎的严重程度呈负相关^[1]。在胰腺炎发生发展过程中会伴随大量炎性介质的释放, 这些炎性介质可以促进胰腺腺泡细胞凋亡或细胞坏死。而促进胰腺腺泡细胞凋亡或坏死均与细胞凋亡调控途径密切相关。本文就此作综述。

1 细胞凋亡与坏死

细胞凋亡 (apoptosis) 是有一系列酶参与、由基因控制的一个主动的、高度有序的死亡过程, 不伴有炎症反应, 不破坏细胞生存的微环境。细胞坏死是一种细胞被动死亡的过程, 坏死后会释放大量炎性活性介质及细胞因子, 引起全身瀑布样级联反应,

破坏细胞生存环境, 更严重的是会激活机体单核细胞过度活化引起全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)^[2]。

Kaiser 等^[3] 发现出血坏死型胰腺炎时胰腺有大量坏死组织及脓肿形成, 炎症反应重, 而只有少量凋亡细胞; 急性水肿型胰腺炎时胰腺则出现大量胰腺腺泡凋亡细胞, 炎症反应轻。最近研究发现, 实验性诱导 AP 成功后, 早期凋亡细胞增多, 6h 达高峰, 随后逐渐减少, 24h 后接近正常水平。提示在 AP 的病程发展中, 轻型 AP 细胞凋亡较多, 而随时间进程 AP 加重凋亡细胞亦减少^[4]。提示胰腺腺泡细胞的不同死亡方式即细胞凋亡或细胞死亡与胰腺炎的病情轻重有关, 胰腺腺泡细胞凋亡与 AP 严重程度呈负相关。胰腺腺泡细胞凋亡可能是急性胰腺炎发生后对机体较为有利的一种反应。

2 细胞凋亡调控途径

2.1 Bcl-2 基因家族

Bcl-2 基因家族是细胞凋亡的重要凋亡调控基因, 根据其结构和功能的差异可分为凋亡抑制基因如 Bcl-2, Bcl-xl, Bcl-w, mcl-1 等和凋亡促进基因如 Bax, Bel-x5, Bak, Bad 等。胰腺正常组织未发现有 Bcl-2 和 mcl-1 的表达, 但有 Bax 基因的表达。

AP 时胰腺腺泡细胞 Bax 表达增强, 它具有促进胰腺腺泡细胞凋亡的作用, 这一作用在水肿型胰腺炎显著高于出血坏死型胰腺炎^[5]。这说明 Bax 的表达与胰腺腺泡细胞凋亡指数呈正相关, 与胰腺炎病变程度呈负相关, Bax 是 AP 时胰腺腺泡细胞凋亡的重要调控基因。

2.2 caspase 家族

caspase 家族成员是存在于细胞质内的凋亡信号传导途径的关键效应分子, 参与凋亡过程的调控。抑制 caspase 功能使腺泡细胞凋亡减少, 增加细胞坏死, 从而增加胰腺炎的严重程度^[6]。caspase 家族可以分为细胞凋亡的起始者 (caspase-2, 8, 9 和 10) 与执行者 (caspase-3, 6 和 7)。研究表明, caspase-3 是哺乳动物细胞凋亡中的关键酶, 临床上常用 Caspase-3 来检测早早期的细胞凋亡^[7]。

在 AP 连续的发病过程中, 可以发现 Cx32 基因缺失的大鼠胰腺腺泡细胞数目减少, caspase-3 活性下降, 但 Bax 和 Bcl-2 在胰腺中的表达未见改变^[8]。这说明 caspase-3 与细胞凋亡呈正相关, 和 Bcl-2 基因家族通过不同的途径来调节腺泡细胞凋亡。范志宁等^[6] 发现, 随着胆道梗阻时间的延长, caspase-3 的活性逐渐降低; 而在解除梗阻后, 随着时间的延长,

基金项目: 江苏省卫生厅科研课题 (H200770)。

收稿日期: 2008-08-01;

修订日期: 2008-09-16。

作者简介: 郎洁, 女, 扬州大学第二临床医学院硕士研究生, 主要从事肝胆胰外科方面的研究。

通讯作者: 张培建 E-mail: yzu.edu.pjz@163.com

残留的胰腺腺泡细胞再生,逐步恢复了胰腺腺泡细胞的功能,其死亡方式也逐渐转为凋亡,caspase-3的活性也逐渐增加。说明caspase-3可以促进胰腺腺泡细胞凋亡,以恢复胰腺腺泡细胞的功能。

caspase家族中的另一成员caspase-1的主要功能之一是将白细胞介素 1β (IL- 1β)前体裂解为具有生物活性形式的IL- 1β 。有人在急性出血坏死型胰腺炎大鼠的研究中发现,在AP发病前或发病后使用caspase-1抑制剂,均可使血清淀粉酶和IL- 1β 水平明显下降,胰腺病理改变亦减轻,大鼠死亡率也降低^[9]。这提示caspase-1的激活作用在出血坏死型胰腺炎的胰腺局部破坏和SIRS发生中起着重要的作用。

3 细胞因子与细胞凋亡

AP时,体内单核巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等产生多种细胞因子,引起腺泡细胞凋亡和坏死。这些细胞因子大体可分为两类,一类为促炎因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α),IL-1,IL-6,IL-8等;一类为抑炎因子如IL-10,转化生长因子- β (TGF- β)等。促炎因子可以通过抑制细胞凋亡引起胰腺腺泡细胞大量坏死,导致SIRS;抑炎因子一方面促进腺泡细胞凋亡,另一方面抑制促炎因子的释放,均可以减轻胰腺炎症反应。

3.1 促炎因子

3.1.1 TNF- α 在实验性AP中,TNF- α 在疾病初期即开始升高,2h后达峰值,是AP的始动因子之一,也是导致胰腺外器官损伤的主要因素^[10],也可以作为一种细胞毒性物质而诱导细胞凋亡和坏死^[11]。张永宏等^[12]认为血清TNF- α 对细胞凋亡调控表现出双面性,即低浓度的TNF- α 能诱导细胞凋亡,促进炎症愈合;而高浓度的TNF- α 则导致胰腺腺泡细胞坏死。一方面,TNF- α 通过与其受体结合诱导细胞凋亡。另一方面,TNF- α 激发一系列级联放大反应,诱导炎症介质的释放,引起胰腺及胰腺外组织器官损伤甚至坏死。出血坏死型胰腺炎时,TNF- α 大量释

放,与其诱导细胞凋亡相比,诱导胰腺腺泡细胞坏死明显占优势,引起胰腺的炎症反应及周围脏器的损伤。此外,在雨蛙肽诱导的大鼠AP时,应用TNF- α 拮抗剂或敲除TNF- α 的受体后会出现胰腺腺泡细胞凋亡,胰腺炎的组织学特征、淀粉酶、脂肪酶、胰腺水肿程度都会明显减轻^[13]。这说明TNF- α 可以抑制胰腺腺泡细胞的凋亡,加重AP的病情;而抑制TNF- α 的作用可以减轻AP的严重程度。后者可能是通过促进胰腺腺泡细胞凋亡而实现的。

3.1.2 IL-1 IL-1是因胰腺受到抗原刺激后产生的一种前炎症细胞因子。近年的研究发现,应用IL-1 β 受体拮抗剂阻断炎症介质的作用可以降低出血坏死型胰腺炎的严重程度^[14]。IL-1受体拮抗剂(IL-1Ra)在AP过程中的作用,不仅在于对致炎介质的抑制,还可以通过诱导胰腺腺泡细胞的凋亡而减轻AP的严重程度^[15]。其机制可能是胰腺炎发生后出现的炎症细胞聚集;炎症细胞的产生导致的瀑布样效应是影响胰腺病情的主要因素,而胰腺腺泡细胞的死亡方式决定了瀑布样反应的程度,进而影响AP的病情轻重。进一步研究发现,诱导胰腺炎后再给予IL-1Ra诱导胰腺腺泡细胞凋亡时,Bcl-2染色阳性率无明显变化,而Bax染色阳性率明显增加^[16]。说明Bax可能是常见的凋亡诱导蛋白之一,IL-1Ra可能是通过Bax上调而促进胰腺腺泡细胞凋亡,进而减轻AP的严重程度。

3.1.3 IL-6 IL-6一种重要的炎症始动因子,IL-6,IL-8介导的细胞凋亡被认为与急慢性胰腺炎密切相关^[17]。在胰腺发展过程中,IL-6水平的不断升高预示着多器官损伤和出血坏死型胰腺炎这说明在AP病理生理过程中IL-6的重要性^[18]。应用IL-6中和性抗体可以明显降低大鼠血清IL-6的水平,减轻胰腺炎的严重程度,通过抑制胰腺信号传导子和激活子3的活化,进而促进胰腺腺泡细胞凋亡,减弱胰腺炎的严重程度^[19-20]。这说明抑制IL-6的作用可以促进胰腺腺泡细胞凋亡,减轻胰腺

的炎症反应。

3.2 抗炎因子

3.2.1 IL-10 IL-10已被发现是一个重要的抗炎细胞因子。AP时给予IL-10明显减轻AP的严重程度。研究发现AP时,大鼠早期给予IL-10治疗组肝组织中Bcl-2表达增强,Bax表达降低,肝细胞凋亡减少^[21]。因而说明IL-10可能通过改变凋亡调控基因的表达,达到促进细胞凋亡的目的。在胰腺炎发展过程中,腺泡细胞会发生细胞凋亡,而在通过巨噬细胞清除胰腺腺泡凋亡细胞时还可以刺激抑炎因子如IL-10的释放,使胰腺炎得以控制^[22]。因此认为,在促进胰腺细胞凋亡中,IL-10起着很重要的作用。

3.2.2 TGF- β 1 TGF- β 1是已知的维持免疫稳定性的重要调节因子。TGF- β 1不仅是细胞外基质在胰腺重塑的调节物,与AP的发病有关,而且在出血坏死型胰腺炎时,胰性腹腔积液中TGF- β 1可诱导肝细胞凋亡^[23]。雨蛙肽诱导大鼠AP后,TGF- β 1 mRNA及其受体水平均明显升高,且在AP恢复阶段,胰腺腺泡细胞凋亡指数达到高峰,TGF- β 1在胰腺腺泡细胞内的表达也增加,它是以促进胰腺腺泡细胞凋亡的方式来清除受损的腺泡细胞,减轻AP的炎症反应^[24]。用抑制TGF- β 1的方法不仅能减轻胰腺炎所致的胰腺纤维化,而且也能保护胰腺细胞过多凋亡引起的慢性损伤^[25]。说明TGF- β 1有促进胰腺腺泡细胞凋亡的作用。

综上所述,AP时,炎性细胞释放大量炎性细胞因子,它们通过凋亡调控途径促进或抑制细胞凋亡,使胰腺炎表现为水肿型或出血坏死型。早期干预细胞因子的释放,可以促进胰腺细胞凋亡,减轻炎症反应,进而改善胰腺炎的预后。然而这些细胞因子是通过何种途径进行细胞凋亡调控的,目前尚不明了。

参考文献:

- [1] Kaiser AM, Saluja AK, Sengupta A, et al. Relationship between severity, necrosis and apoptosis in five models of experimental acute

- pancreatitis [J]. *Physiology*, 1995, 269 (5 Pt 1): 1295 - 1304.
- [2] 吴宝强, 秦锡虎, 江勇, 等. 大鼠胰腺炎模型中腺泡细胞凋亡的观察 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2005, 17 (2): 123 - 125.
- [3] Kaiser AM, Saluja AK, Lu L, *et al.* Effects of cycloheximide on pancreatic endonuclease activity, apoptosis, and severity of acute pancreatitis [J]. *Physiology*, 1996, 271 (3 Pt 1): 982 - 993.
- [4] 吴彪, 王春友. 细胞凋亡在实验性急性胰腺炎发病中的作用 [J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13 (10): 732 - 735.
- [5] 周五一. 凋亡相关基因 Bax, Bcl-2 在大鼠急性胰腺炎中的表达 [J]. *空军总医院学报*, 2002, 18 (4): 223 - 226.
- [6] 范志宁, 刘训良, 熊观瀛, 等. 急性梗阻性胰腺炎大鼠胰腺腺泡细胞凋亡的变化 [J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14 (9): 912 - 915.
- [7] Mareninova OA, Sung KF, Hong P, *et al.* Cell death in pancreatitis: caspases protect from necrotizing pancreatitis [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (6): 3370 - 3381.
- [8] Frossard JL, Rubbia-Brandt L, Wallig MA, *et al.* Severe acute pancreatitis and reduced acinar cell apoptosis in the exocrine pancreas of mice deficient for the Cx32 gene [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124 (2): 481 - 493.
- [9] 朱人敏, 张晓华, 李兆申, 等. caspase-1 抑制剂对实验性重症急性胰腺炎的治疗作用 [J]. *解放军医学杂志*, 2005, 30 (4): 283 - 285.
- [10] Mews P, Philips P, Fahmy R, *et al.* Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis [J]. *Gut*, 2002, 50 (4): 535 - 541.
- [11] Elsing C, Harenberg S, Stremmel W, *et al.* Serum levels of soluble Fas, nitric oxide and cytokines in acute decompensated cirrhotic patients [J]. *Gastroenterol*, 2007, 13 (3): 421 - 425.
- [12] 张永宏, 周力, 黄立敏. 细胞凋亡和肿瘤坏死因子在大鼠急性胰腺炎发病中的作用 [J]. *贵州医药*, 2004, 28 (12): 1081 - 1083.
- [13] Malleo G, Mazzone E, Genovese T, *et al.* Etanercept attenuates the development of cerulein-induced acute pancreatitis in mice: a comparison with TNF-alpha genetic deletion [J]. *Shock*, 2007, 27 (5): 542 - 551.
- [14] 黄旻, 吴小翎. 细胞因子与重症急性胰腺炎 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2006, 9 (10): 1026 - 1027.
- [15] 范昕, 张建新, 瞿建国, 等. 白细胞介素 1 受体拮抗剂对胰腺炎大鼠胰腺细胞凋亡的诱导 [J]. *江苏医药*, 2007, 33 (6): 619 - 620.
- [16] 毛正发, 张建新, 瞿建国, 等. 白细胞介素 1 受体拮抗剂诱导急性胰腺炎大鼠胰腺腺泡细胞凋亡机制的研究 [J]. *江苏大学学报 (医学版)*, 2007, 17 (5): 396 - 399.
- [17] 张国伟, 周杰, 廖彩仙, 等. 细胞核转录因子 κ B 在慢性胰腺炎中表达的研究 [J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14 (11): 860 - 862.
- [18] Sathyanarayan G, Garg PK, Prasad H, *et al.* Elevated level of interleukin-6 predicts organ failure and severe disease in patients with acute pancreatitis [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22 (4): 550 - 554.
- [19] Gulcubuk A, Altunatmaz K, Aonmez K, *et al.* Effects of curcumin on tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the late phase of experimental acute pancreatitis [J]. *Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 2006, 53 (1): 49 - 54.
- [20] Chao KC, Chao KF, Chuang CC, *et al.* Blockade of interleukin-6 accelerates acinar cell apoptosis and attenuates experimental acute pancreatitis [J]. *Surg*, 2006, 93 (3): 332 - 338.
- [21] Gu C, Wang Y, Zhang ZT, *et al.* Effects of human interleukin 10 gene transfer on the expression of Bcl-2 Bax and apoptosis of hepatocyte in rats with acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis [J]. *Chin Med*, 2005, 118 (9): 1658 - 1660.
- [22] Cao Y, Adhikari S, Clément MV, *et al.* Induction of apoptosis by crambene protects mice against acute pancreatitis via anti-inflammatory pathways [J]. *Pathol*, 2007, 170 (5): 1521 - 1534.
- [23] Takeyama Y, Hori Y, Takase K, *et al.* Apoptotic cell death of hepatocytes in rat experimental severe acute pancreatitis [J]. *Surgery*, 2000, 127 (1): 55 - 64.
- [24] Matsuzaki S, Ito M, Onizuka S, *et al.* Correlation between transforming growth factor beta expression and apoptosis in the rat pancreas during regenerayipn from caerulein induced pancreatitis [J]. *Digestion*, 2004, 58 (2): 210 - 218.
- [25] Nagashio Y, Ueno H, Imamura M, *et al.* Inhibition of transforming growth factor beta decreases pancreatic fibrosis and protects the pancreas against chronic injury in mice [J]. *Lab Invest*, 2004, 84 (12): 1610 - 1618.