

- physiological nature of premature ejaculation[J]. Arch Sex Behav, 1987, 16(4): 327.
- [3] 李芑, 朱贵升, 许蓬, 等. 心理行为干预在早泄治疗中的作用[J]. 中华男科学杂志, 2006, 12(8): 717.
- [4] 李涛, 罗晓辉. 行为疗法治疗功能性早泄的临床疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2008, 12(5): 416.
- [5] 朱春晖, 梁季鸿, 梁世坤, 等. 中国古代性行为疗法对早泄治疗作用的观察[J]. 中国性科学, 2006, 15(6): 29.
- [6] Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. BJU Int, 2004, 93(7): 1018.
- [7] 应俊, 姚德鸿, 蒋跃庆, 等. 达克罗宁治疗早泄的临床研究[J]. 中国男科学杂志, 2004, 10(1): 37.
- [8] 郭应禄, 胡礼泉. 男科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 717.
- [9] Ozbek E, Tasci AI, Tugcu V, et al. Possible association of the 5-HT TLPR serotonin transporter promoter gene polymorphism with premature ejaculation in a Turkish population[J]. Asian J Androl, 2009, 11(3): 351.
- [10] Segraves RT, Thompson TL, Thomas W. Sexual dysfunction and antidepressant[J]. Clin Psychiatry, 1996, 57(2 Suppl 1): 11.
- [11] 何慧婵, 钟惟德, 魏鸿嵩, 等. 抗抑郁药物治疗功能性早泄的疗效观察[J]. 中山医科大学学报, 2002, 23(5S): 115.
- [12] 张俊强, 刘和. 早泄诊断与治疗进展[J]. 中国性科学, 2006, 15(1): 36.
- [13] 李勇, 曾荣, 易小英. 盐酸舍曲林联合多沙唑嗪控释片治疗早泄 36 例[J]. 湘南学院学报: 医学版, 2008, 10(3): 35.
- [14] Uckert S, Bazrafshan S, Sonnenberg JF, et al. Effects of phosphodiesterase inhibitors on the contractile responses of isolated human seminal vesicle tissue to adrenergic stimulation[J]. J Sex Med, 2009, 6(2): 408.
- [15] 唐文豪, 马璐林, 赵连明, 等. 口服万艾可结合行为疗法治疗早泄[J]. 中华男科学杂志, 2004, 10(5): 366.
- [16] Atan A, Basar MM, Tuncel A, et al. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation[J]. Urology, 2006, 67(2): 388.
- [17] 梁胜. 选择性阴茎背神经阻断术治疗早泄的疗效观察[J]. 中国性科学, 2009, 18(4): 29.
- [18] 张万峰, 陆平, 官关, 等. 包皮环切术前后包皮中触觉小体与早泄的相关性[J]. 现代泌尿外科杂志, 2009, 14(3): 206.

(收稿日期: 2010-07-01 修回日期: 2010-08-31)

## 白细胞黏附分子与急性胰腺炎研究进展

杨国溜 综述, 王立 审校

(重庆医科大学附属第一医院消化内科 400016)

关键词: 白细胞黏附分子; 急性胰腺炎

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.21.058

中图分类号: R657.51

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)21-2977-03

急性胰腺炎是消化系统常见疾病, 而重症胰腺炎病情凶险, 病死率一直居高不下, 但其发病机制仍未完全阐明。目前, 有“炎症瀑布”、“二次打击”、“白细胞过度激活”、“胰腺微循环障碍”等学说, 这些学说的建立, 都与白细胞血管外迁移和聚集密切相关。而白细胞的迁移和聚集依赖于炎症部位白细胞和内皮细胞膜表面的黏附分子的表达及功能。

### 1 白细胞黏附分子(leukocyte adhesion molecules)及其受体的一般生物学特性

黏附分子是一类可在多种细胞内合成表达, 存在于细胞膜上或细胞外, 促进细胞与细胞之间、细胞与细胞外基质间黏附及相互作用的一类分子总称, 其在炎症反应、细胞移动、免疫识别等方面起重要作用。而白细胞黏附分子可以增强一些原本比较弱的细胞表面分子的相互作用, 使白细胞可以借助于与血管内皮细胞间的相互作用, 克服血流动力而贴附在血管壁表面。白细胞黏附分子主要有选择素家族(selectin family)、整合素家族(integrin family)、免疫球蛋白超家族(immunoglobulin super-family)等。

选择素家族包括: L-选择素、E-选择素和 P-选择素, 每一种选择素都含有一个凝集素(lectin)样 N-末端结构域, lectin 样结构域通过细胞表面的多糖链, 以钙依赖的方式介导细胞之

间的相互作用。在白细胞移动及其与血管内皮细胞的结合上起重要作用。

整合素(integrin)是一大类异源二聚体糖蛋白, 由  $\alpha$ 、 $\beta$  亚基以非共价键结合。表达于白细胞表面的整合素不同于其他广泛的整合素, 被称为白细胞整合素, 包括淋巴细胞功能相关抗原-1(lymphocyte function-associated antigen-1, LFA-1)、补体受体 3(complement receptor 3, CR3)和补体受体 4(complement receptor 4, CR4)。其中 LFA-1 与其配体细胞间黏附分子 1(intracellular adhesion molecule 1, ICAM-1)结合, 可促使白细胞在炎症组织归巢。

免疫球蛋白超家族(immunoglobulin super-family, IGSF)包括: 细胞间黏附因子 ICAM-1 及 ICAM-2、血小板内皮细胞黏附因子(platelet endothelial adhesion molecule, PECAM-1)和血管内皮细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)等。其与白细胞跨血管壁基质的移动密切相关。

### 2 急性胰腺炎时细胞黏附分子的产生及作用机制

Ramudo 等<sup>[1]</sup>在对雄性 Wistar 鼠结扎胆胰管致急性胰腺炎的随机对照试验中, 通过用 RT-PCR 测定胰腺腺细胞中 ICAM-1 mRNA 水平, 发现实验组即胆胰管梗阻(bile-pancreatic duct obstruction, BPDO)组明显高于对照组( $P < 0.01$ ), 同

样用 ELISA 等方法分析胰腺腺细胞表面的 ICAM-1 水平及血浆中可溶性 ICAM-1(sICAM-1)水平,其实验组也明显高于对照组(两项  $P < 0.01$ ),说明胰腺炎 ICAM-1 有不同程度的增高。近期 Kleinhans 等<sup>[2]</sup>等用静脉注射水蛙肽和内甘氨酸脱氧酸制作了猪急性胰腺炎动物模型,也发现猪血液中黏附分子(包括 PECAM-1、VCAM-1、E-选择素及 P-选择素)明显增加。

Perejaslov 等<sup>[3]</sup>对 87 例急性胰腺炎患者的研究中发现,在入院当天、入院后第 3、7、14 天以及第 21 天,血清、腹水以及胰周渗出液中 sICAM-1 水平有不同程度的改变。坏死性胰腺炎 sICAM-1 水平明显增高。而急性胰腺炎患者中 sICAM-1 峰值以入院时最高,在随后观察期逐渐下降,且与疾病严重程度、多器官功能衰竭(MODS)的发生、发展和感染坏死有明确相关性。在对 15 例胰腺炎患者(10 例轻症和 5 例重症)和 15 例年龄、性别匹配对照研究中,发现血浆中 E-选择素在重症组明显高于轻症组( $P = 0.029$ )。Raffaele 等<sup>[4]</sup>认为血浆中 E-选择素量为 3.83~3.92 ng/mL,其可作为区分重症和轻症的重要指标(敏感性 60%,特异性 90.0%,总的判断正确率达 80%)。在对 27 例急性胰腺炎患者的观察中发现,处于疾病不同阶段患者血浆中游离 E-选择素(sES)水平在入院当天均明显升高[(154±31)ng/mL,  $P < 0.05$ ],但随后 sES 水平有所下降<sup>[5]</sup>。

研究表明,在急性胰腺炎反应的起始阶段,胰酶大量激活,腺泡细胞受损,迅速诱导氧自由基释放,活化核因子 Kappa B(NF- $\kappa$ B),并随之产生大量促炎细胞因子如肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白介素(IL-1, IL-6, IL-8)<sup>[6]</sup>等,引起各种细胞黏附因子表达上调,从而导致白细胞活化和其他炎症介质暴发等一系列连锁和放大反应。急性胰腺炎时,胰岛素、胰脂肪酶、胰肽酶等释放增加,作用于各个靶器官,可诱导靶器官表达黏附因子增加<sup>[7]</sup>。另有研究提示,胰腺细胞尤其是腺泡和星状细胞均可表达黏附分子、分泌化学和细胞因子,从而诱导白细胞聚集<sup>[8]</sup>。同时急性胰腺炎合并感染时,病原体也可刺激各种内皮细胞黏附因子表达增加<sup>[9]</sup>。细胞黏附分子的大量表达,可促使白细胞局部聚集,一方面炎症反应直接损伤组织,另一方面可形成微血栓导致组织局部缺血坏死<sup>[10]</sup>。

### 3 细胞黏附分子对靶器官的作用

**3.1 肺组织中黏附分子的作用** 急性胰腺炎在肺部的主要并发症是急性呼吸窘迫综合征(ARDS),急性胰腺炎患者有 15%~20%可发生 ARDS,其死亡率为 56%。Chooklin<sup>[11]</sup>在对 51 例急性胰腺炎患者(其中呼吸衰竭 26 例,无呼吸衰竭 25 例)研究中发现呼吸衰竭患者血浆中黏附因子 ICAM-1 和 E-选择素水平明显高于无呼吸衰竭患者( $P < 0.05$ )。研究认为,在急性胰腺炎时促炎分子可激活内皮细胞产生 E-选择素,后者在粒细胞迁移和黏附至内皮细胞上起重要作用。同时粒细胞、单核细胞和巨噬细胞产生 ICAM-1 也增加。而大量增加的黏附分子可破坏内皮细胞的功能,从而增加毛细血管对粒细胞和单核细胞的通透性,最终导致肺泡内大量炎性渗出导致呼吸衰竭。

**3.2 细胞黏附分子对胰源性脑病的影响** 胰源性脑病(pancreatic encephalopathy, PE)是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)危重难治并发症之一,发生率一般为 7%~35%。PE 在重症胰腺炎(SAP)的发病率是轻症 AP 的 7 倍,一旦发生,病死率为 52%~100%。大多数学者都认为 PE 是多因素共同作用的结果,而白细胞的黏附和浸润被认为是 PE 的重要阶段。Kato 等<sup>[12]</sup>对局部脑缺血大鼠的研究中发现,中性粒细胞在 1~3 d 开始浸润,3~14 d 后单核细胞及巨噬细胞开始侵入。侵入梗死组织的白细胞可见白细胞 LFA-1 的表达,内皮细胞

内可见 ICAM-1 表达。且脑组织梗死的发展是随着这些炎症细胞的聚集而加重的。这意味着白细胞表面整合素的表达在脑缺血损伤中起重要作用。

**3.3 细胞黏附分子在胰源性肾功能衰竭的改变** 急性胰腺炎并发肾功能障碍大约为 14%~43%,而急性肾功能衰竭(acute renal failure, ARF)是重症胰腺炎导致死亡的常见原因之一,死亡率高达 71%~84%;Dehne 等<sup>[13]</sup>在对 33 例外科 ICU 患者的研究中发现血浆中 sICAM-1 和 sE-选择素在肾损伤组高于对照组( $P < 0.05$ )。急性胰腺炎并发肾功能障碍时血浆或胰腺组织中有白黏附因子的改变,目前未见相关的文献报道。

### 4 拮抗细胞黏附分子的治疗

最近对于胰腺炎的治疗研究越来越倾向于针对炎症反应不同阶段的靶向综合治疗,2001 年 Bhatia 等<sup>[14]</sup>提出了一个新概念,即在 AP 发作和器官功能衰竭之间存在一个可供抗炎治疗的治疗窗(therapeutic window),使得各种抗炎治疗有了理论基础。

**4.1 细胞黏附分子单克隆抗体的作用** 在动物模型试验上,利用 anti-ICAM-1 等单克隆抗体治疗急性胰腺炎,尤其是早期应用,可取得很好的效果。Inoue 等<sup>[15]</sup>在诱发大鼠急性胰腺炎后 30 min 采用单克隆抗体(Mo Ab CD18 2 mg/kg)阻断中性粒细胞的细胞黏附,结果表明能明显降低脂肪酶浓度,降低胰内脂质过氧化物水平,胰腺水肿坏死程度减轻,并同时使肺组织内中性粒细胞髓过氧化物酶活性降低,肺组织病理损害减轻,生存率提高。

**4.2 血液滤过治疗** 早期行血液滤过(intermittent short venous hemofiltration, ISVH)和连续静脉血液滤过(continuous venous-venous hemofiltration)治疗,都可以明显清除各种炎性介质 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8、补体等,致黏附因子表达降低,控制炎症反应,提高预后。Powell 等<sup>[16]</sup>在经连续血液滤过治疗的 18 例急性胰腺炎患者(9 例有器官衰竭)测量血浆中 sE-选择素和 P-选择素水平都较对照组明显改善。而有学者在经短时间行血液滤过治疗的 16 例重症胰腺炎患者血浆中测量 sICAM-1 和 E-选择素,发现实验组较对照组有显著改善( $P < 0.01$ )。

**4.3 中药治疗** 黄芩提取物(Baicalin)的早期应用通过抑制肝肾中 P-选择素和肿瘤坏死因子的表达可以减少急性重症胰腺炎的肝肾损伤。Zhang 等<sup>[17]</sup>在对 45 例经 Baicalin 治疗的急性重症胰腺炎患者测量血浆中 NF- $\kappa$ B 和 P-选择素都明显低于对照组( $P < 0.01$ )。

**4.4 其他治疗** 最近 Ludwig 等<sup>[18]</sup>用小剂量的蛋白酶抑制剂治疗急性重症胰腺炎,发现其可以抑制 TNF- $\alpha$  介导的细胞黏附分子表达,并减弱单核细胞对内皮细胞的黏附性。用氢化可的松治疗急性胰腺炎的研究中,发现氢化可的松治疗组血浆 ICAM-1 量明显低于对照组,且肺损伤和腹水的产生也明显低于对照组<sup>[19]</sup>。大量的研究表明,噻唑烷二酮类(thiazolidinediones)、吡格列酮(pioglitazone)、罗格列酮(roglitazone)可以通过激活过氧化物酶体增殖活化受体  $\lambda$ ,进而降低 TNF- $\alpha$  和 ICAM-1 的表达,延缓急性胰腺炎的恶化<sup>[20]</sup>。另有研究发现,使用低体温干预治疗(moderate hypothermia, MH)可以明显降低胰腺组织中 ICAM-1 表达和血清中 sICAM-1 水平,从而起到保护胰腺损伤、抑制全身炎症反应和内毒素血症<sup>[21]</sup>。

近年来,人们对急性胰腺炎与白细胞黏附分子的关系进行了大量的研究,认为白细胞黏附因子与急性胰腺炎具有相关

性,并将其作为一个预后评价指标,如游离 E-选择素作为急性胰腺炎内皮细胞激活指标<sup>[22]</sup>。在急性胰腺炎发病机制上,细胞黏附分子作为炎症反应的重要因子,其激活与作用越来越得到重视,但目前仍未能完整地阐明其在急性胰腺炎与其他炎症分子的相互作用的关系,以及对靶器官损害的启动和具体作用机制仍不是很清楚。在分子水平的研究上,尽管有研究表明,神经肽-1 受体(neurokinin-1 receptor, NK1R)拮抗剂可显著抑制急性胰腺炎中 ICAM-1 mRNA 的表达,但其作用位点及机制仍未能完全阐明<sup>[23]</sup>。有关针对白细胞黏附分子治疗急性胰腺炎的实验研究取得了可喜的成就,尤其是各种单克隆抗体的问世,但其生物安全性包括是否会产生免疫性疾病及疗效评价等尚无明确结论,故未能得到广泛的应用,这需要大量有效的临床试验。

#### 参考文献:

- [1] Ramudo L, De Dios I, Yubero S, et al. Manso ICAM-1 and CD11b/CD18 expression during acute pancreatitis induced by bile-pancreatic duct obstruction: effect of N-acetylcysteine[J]. *Exp Biol Med*, 2007, 232: 737.
- [2] Kleinhans H, Kaifi JT, Mann O, et al. The role of vascular adhesion molecules PECAM-1 (CD 31), VCAM-1 (CD 106), E-selectin (CD62E) and P-selectin (CD62P) in severe porcine pancreatitis[J]. *Histol Histopathol*, 2009, 24 (5): 551.
- [3] Perejaslov A, Chooklin S, Bihalsky I. Implication of interleukin 18 and intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 in acute pancreatitis[J]. *Hepatogastroenterology*, 2008, 55(86-87): 1806.
- [4] Raffaele P, Massimiliano M, Alessandra B. Serum adhesion molecules in acute pancreatitis: time course and early assessment of disease severity[J]. *Pancreas*, 2008, 37(1): 36.
- [5] Ida S, Fujimura Y, Hirota M, et al. Significance of endothelial molecular markers in the evaluation of the severity of acute pancreatitis[J]. *Surg Today*, 2009, 39(4): 314.
- [6] Roth E, Manhart N, Wessner B. Assessing the antioxidative status in critically ill patients[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2004, 7(2): 161.
- [7] Hartwig W, Werner J, Warshaw AL, et al. Membrane-bound ICAM-1 is upregulated by trypsin and contribute to leukocyte migration in acute pancreatitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 287: G1194.
- [8] Vonlaufen A, Apte MV, Imhof BA, et al. The role of inflammatory and parenchymal cells in acute pancreatitis [J]. *J Pathol*, 2007, 213(3): 239.
- [9] Langer HF, Chavakis T. Leukocyte-endothelial interactions in Inflammation[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(7): 1211.
- [10] Sperling H, Kregg S, Lümmer G, et al. Testicular perfusion injury. Cytokines and cell adhesion molecules in humans[J]. *Urology A*, 2007, 46(9): 1033.
- [11] Chooklin S. Pathogenic aspects of pulmonary complications in acute pancreatitis patients [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009, 8(2): 186.
- [12] Kato H, Kogure K, Liu XH, et al. Progressive expression of immunomolecules on activated microglia and invading leukocytes following focal cerebral ischemia in the rat[J]. *Brain Res*, 1996, 734: 203.
- [13] Dehne MG, Sablotzki A, Mühling J, et al. Evaluation of sE-selectin and sICAM-1 as parameters for renal function [J]. *Ren Fail*, 2008, 30(7): 675.
- [14] Bhatia M, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators as therapeutic targets in acute pancreatitis[J]. *Curr Opin Invest Drugs*, 2001, 2(4): 496.
- [15] Inoue S, Nakao A, Kishimoto W, et al. LFA-1 (CD11a/CD18) and ICAM-1 (CD54) antibodies attenuate superoxide anion release from polymorphonuclear leukocytes in rats with experimental acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 1996, 12: 183.
- [16] Powell JJ, Siriwardena AK, Fearon KC, et al. Endothelial-derived selectins in the development of organ dysfunction in acute pancreatitis[J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(3): 567.
- [17] Zhang XP, Zhang J, Xu Q. Influence of baicalin and octreotide on NF- $\kappa$ B and P-selectin expression in liver and kidney of rats with severe acute pancreatitis[J]. *Inflammation*, 2009, 32(1): 1.
- [18] Ludwig A, Fechner M, Wilck N, et al. Potent anti-inflammatory effects of low-dose proteasome inhibition in the vascular system[J]. *J Mol Med*, 2009, 87(8): 793.
- [19] Sun W, Toki A, Wang ZQ. Beneficial effects of hydrocortisone in induced acute pancreatitis of rats[J]. *Chin Med J*, 2007, 120(20): 1757.
- [20] Shimizu K, Shiratori K, Hayashi N, et al. Thiazolidinedione derivative as novel therapeutic agents to prevent the development of chronic pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2001, 24: 184.
- [21] Fujimoto K, Fujita M, Tsuruta R, et al. Early induction of moderate hypothermia suppresses systemic inflammatory cytokines and intracellular adhesion molecule-1 in rats with caerulein-induced pancreatitis and endotoxemia[J]. *Pancreas*, 2008, 37(2): 176.
- [22] Blann AD, Seigneur M. Soluble markers of endothelial cell function[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 1997, 17: 3.
- [23] Lau HY, Bhatia M. Effect of CP-96,345 on the expression of adhesion molecules in acute pancreatitis in mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292: G1283.