

- 素及其处理[J]. 中国现代医生, 2010, 48(14): 30-32.
- [8] Duvdevani M, Nott L, Ray AA, et al. Percutaneous nephrolithotripsy in patients with diabetes mellitus[J]. J Endourol, 2009, 23(1): 21-26.
- [9] 魏武, 葛京平, 马宏青, 等. 经皮肾镜钬激光碎石术全身炎症反应综合征发生的相关因素[J]. 临床泌尿外科杂志, 2007, 22(4): 264-266.
- [10] 张斌, 朴奇彦, 王永刚, 等. 经皮肾镜取石术后发热相关因素分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2011, 26(4): 290-291.
- [11] Mariappan P, Smith G, Moussa SA, et al. One week of ciprofloxacin before percutaneous nephrolithotomy significantly reduces upper tract infection and urosepsis: a prospective controlled study[J]. BJU Int, 2006, 98(5): 1075-1079.
- [12] Troxel SA, Low RK. Renal intrapelvic pressure during percutaneous nephrolithotomy and its correlation with the development of postoperative fever[J]. J Urol, 2002, 168(4): 1348-1351.
- [13] Mcaleer IM, Kaplan GW, Bradley JS, et al. Endotoxin content in renal calculi[J]. J Urol, 2003, 169(5): 1813-1814.
- [14] 曾筱梅, 廖新, 王艳. 保温护理在预防 MPCNL 术中低体温的效果观察[J]. 赣南医学院学报, 2011, 31(3): 441-442.
- [15] 康颂东, 曾子建, 谢晋良. 输尿管镜弹道碎石术后并发重症感染相关因素分析及对策[J]. 中国内镜杂志, 2009, 15(10): 1078-1081.
- [16] 吴荣佩, 李晓飞, 郭颖, 等. 肾盂内高压灌注对肾单位结构影响的实验研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2006, 27(3): 162-165.
- [17] 罗茂华, 张少峰, 贾洪涛, 等. 动态肾盂压监测在经皮肾镜手术中的临床意义[J]. 医学综述, 2011, 17(4): 624-626.
- [18] 钟文, 曾国华, 杨后猛, 等. 微创经皮肾穿刺取石术中肾盂内压变化的临床研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2008, 28(2): 668-671.
- [19] 杨后猛, 曾国华, 钟文. 微创经皮肾镜取石术后发热的处理和预防[J]. 临床泌尿外科杂志, 2007, 22(6): 410-411.
- [20] Mariappan P, Smith G, Bariol SV, et al. Stone and pelvic urine culture and sensitivity are better than bladder urine as predictors of urosepsis following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study[J]. J Urol, 2005, 173(5): 1610-1614.
- [21] 刘素芹, 王克己. 经皮肾镜碎石术感染控制和预防的探讨[J]. 中国应用护理杂志, 2010, 20(7): 98.
- [22] 李家宽, 王洛夫. 微创经皮肾镜治疗 27 例肾脏感染性结石的疗效观察[J]. 重庆医学, 2010, 39(2): 152-153.
- [23] 李丽, 庞兰, 陈明彦. 经皮肾镜碎石术后并发症的观察与护理[J]. 当代护士: 专科版, 2011(1): 38-39.
- [24] 刘灵梯. 微创经皮肾镜钬激光碎石术后并发症的观察与护理[J]. 咸宁学院学报: 医学版, 2011, 25(2): 170-171.

(收稿日期: 2011-11-09 修回日期: 2011-12-10)

· 综 述 ·

## 儿童过敏性紫癜的发病机制\*

郑有宁 综述, 陈凤琴 审校

(河北省人民医院儿科, 石家庄 050051)

**关键词:** 紫癜, 过敏性; 儿童; 机制

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.10.034

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)10-1016-04

过敏性紫癜又称亨一舒综合征(Henoch-Schonlein purpura, HSP), 是一种较常见的微血管变态反应性出血性疾病, 其特征性的临床表现是皮肤出现散在斑丘疹样紫癜, 常出现在下肢和臀部, 且不伴有血小板减少。年发病率在 17 岁以下儿童中为 (13~200)/100 000<sup>[1-2]</sup>。1/2~2/3 的 HSP 患者可有腹痛等消化道症状。其他临床表现还有关节痛和(或)关节炎、软组织水肿及血尿/蛋白尿。该病常呈自限性, 因此, 通常仅需要支持治疗。最常见的死亡原因是进行性肾衰竭、肠穿孔和中枢神经受累, 但发生率并不高, 一旦出现上述严重并发症, 则应使用类固醇激素和(或)免疫抑制剂<sup>[3]</sup>。HSP 秋冬季节多发, 常继发于上呼吸道感染。目前认为 HSP 是环境因素、特殊感染引起的一种特殊的变态反应性疾病。

### 1 感染和 HSP 发病的关系

**1.1 病原体** 文献报道, 有很多种病原体感染均与 HSP 的发病有关。这些病原体包括细菌、病毒以及其他的病原体。其

中, 研究最多的是 A 组溶血性链球菌(Group A Streptococcus, GAS), 20%~50% 急性 HSP 患者血清学检测或细菌培养可发现存在 GAS 感染。并且, 现已证实过敏性紫癜肾炎(Henoch-Schonlein purpura nephritis, HSPN)患儿的肾小球膜上存在一种 GAS 抗原——肾炎相关纤溶酶受体(Nephritis-Associated Plasmin receptor, NAPlr), 它与肾炎的发生发展有密切关系<sup>[4]</sup>, 这也证实 GAS 确与 HSP 的发病及疾病进展有关。除了 GAS, 也有很多关于其他病原菌与 HSP 发病的研究。如: 有研究认为幽门螺旋杆菌感染与 HSP 的发病有关, 且是否存在消化道症状与是否存在 I 型幽门螺旋杆菌感染相关。其结果显示有消化道症状的 HSP 组患儿 I 型幽门螺旋杆菌感染占 25.5%, 而无消化道症状的 HSP 组和正常对照组均无 I 型幽门螺旋杆菌感染<sup>[5]</sup>。有学者对过敏性紫癜患儿进行肺炎支原体抗体检测, 结果显示肺炎支原体是小儿过敏性紫癜患儿感染的常见病原体, 可能参与其发病<sup>[6]</sup>。其他文献报道较多的与

\* 基金项目: 河北省中医药管理局科研计划资助项目(2009140)。

HSP 相关的病原体包括 EB 病毒、微小病毒 B19、副流感病毒、柯萨奇病毒、腺病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、金黄色葡萄球菌和嗜血杆菌等。

**1.2 机制** 关于感染导致 HSP 发病的具体机制,现在尚没有形成共识,但存在 4 种假说,均各有支持点。(1)分子模拟学说。这一假说认为这些病原体与人类血管壁存在相似的抗原,因此机体受到这些病原体感染后,激活的体液免疫和细胞免疫在杀伤病原体的同时,也会对血管壁造成损伤。(2)隐蔽抗原活化学说。这一假说认为病原体感染后可引起非特异性炎症反应,导致细胞及组织损伤。损伤过程可使正常情况下隐蔽的自身抗原发生暴露,从而激活免疫系统。(3)假抗原学说。这一假说认为病原体可与血管壁蛋白相互作用,形成一种新的抗原复合物,激活免疫系统。(4)超级抗原学说。这一学说认为像链球菌和病毒这样的病原体携带有超级抗原。超级抗原无需抗原提呈细胞加工即可直接激活 T 细胞,从而引起血管内皮细胞损伤。目前尚没有一个公认的学说来解释 HSP 的发病机制。但是目前认为,这些病原体可能通过同一免疫机制引起小血管变态反应性炎症。

## 2 其他可致 HSP 发病的因素

**2.1 药物** 通常认为某些抗生素、磺胺类药、异烟肼、雷尼替丁、水杨酸类药、ACE 抑制剂、苯巴比妥等药物均可能与 HSP 的发病有关。如注射用盐酸克林霉素、加替沙星、头孢氨苄等均有相关文献报道可导致过敏性紫癜的发生<sup>[7-9]</sup>。

**2.2 食物** 通常认为乳类、蛋类、鱼、虾、蟹及蛤等食物也可能与 HSP 的发病有关。

**2.3 其他因素** 现认为 HSP 为一种变态反应性疾病,因此其发病还可能与花粉、油漆、粉尘过敏、蚊虫叮咬、疫苗接种、冷刺激或肿瘤等因素有关。如狂犬疫苗、麻疹活疫苗的接种均有文献报道可导致 HSP 的发病<sup>[10-11]</sup>。

虽然文献报道的这些因素及临床起病过程均提示上述因素可能与 HSP 的发病有关,但目前尚缺乏大规模的流行病学调查资料,证据尚不充分,故无法明确这些因素与 HSP 发病确有联系。

## 3 炎症介质在 HSP 发病中的作用

**3.1 非特异促炎因子** 急性 HSP 患儿体内的非特异促炎因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-4(Interleukin-4, IL-4)和白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)均明显增高。用免疫组化的方法对 HSP 患儿的皮肤上表皮进行检测,可发现上皮细胞内存在颗粒状分布的 TNF- $\alpha$ ,且 HSP 患者血浆 TNF- $\alpha$  水平与血管损伤的严重程度相关<sup>[12]</sup>。但其水平高低与伴发肾炎与否尚无定论。已有研究证实 HSP 组患儿血清 IL-4、IL-6 水平明显高于正常对照组,肝素治疗可降低血清 IL-4、IL-6 水平<sup>[13]</sup>。

**3.2 白细胞介素-8(IL-8)** IL-8 也是一种强烈的促炎因子,其水平在急性 HSP 时明显升高。现已有学者证实急性 HSP 患者血浆及循环中的 IgA 均可刺激内皮细胞释放 IL-8<sup>[14]</sup>。

**3.3 转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )** TGF- $\beta$  具有很多功能,可以调节很多种细胞的增殖与分化,在 IgA 生成阶段作为转化因子发挥作用。急性 HSP 患者外周血中存在分泌 TGF- $\beta$  的 T 细胞(TH3 细胞)活化,因此血浆 TGF- $\beta$  水平较健康者明显升高。另有学者认为 Th17 等促炎性 T 细胞增多和 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞数量减少所导致的免疫失衡,是导致过敏性紫癜发病的重要原因,而 IL-6、TGF- $\beta$  水平升高是免疫失衡的一部分<sup>[15]</sup>。

**3.4 反应性氧代谢物** 反应性氧代谢物具有高反应性,能破坏分子结构,很多疾病如系统性血管炎、肾病的病理过程可能均与之相关。患 HSP 时氧化应激增加,脂质过氧化在 HSP 发病及肾脏受累的病理过程中有重要作用。有研究证实急性 HSP 时中性粒细胞活化、蛋白质氧化及一氧化氮的水平均升高<sup>[16]</sup>。

**3.5 白三烯** 半胱氨酸白三烯具有潜在的促炎作用,参与哮喘的病理生理过程。它由花生四烯酸生成,功能是作用于气道平滑肌,增加微血管的渗透性,刺激黏液分泌并诱导嗜酸细胞的趋化。它在体内的含量可通过测定尿白三烯 E4 水平来估算。有研究发现,尿白三烯 E4 水平在急性 HSP 时明显升高<sup>[17]</sup>。

**3.6 血管内皮生长因子** 血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)是一种选择性的内皮细胞生长因子,对血管的生成有重要的调节作用。同时它也具有增强微血管渗透性的潜能。很多种细胞如内皮细胞、巨噬细胞、成纤维细胞及平滑肌细胞等均可分泌 VEGF。多种系统性血管炎性疾病如川崎病、白塞氏病、韦格纳肉芽肿等均可出现 VEGF 升高。同样,急性 HSP 患者也存在血浆 VEGF 水平升高,且有研究证实其多态性与过敏性紫癜是否伴发肾炎有关<sup>[18]</sup>。

尽管上述这些因子均与急性 HSP 密切相关,但各自在 HSP 发病中的具体作用及重要性仍缺乏研究。这些因子间的相互关系仍不清楚。目前并没有很好的 HSP 动物模型,这使得上述这些问题在现阶段仍难以解答。

## 4 免疫球蛋白(Immunoglobulin, Ig)A 与 HSP 发病的关系

HSP 的急性期,一半的患者存在血浆 IgA 水平升高,现已发现这些患者存在循环 IgA 免疫复合物及冷球蛋白。HSP 患者分泌 IgA 的细胞数量增加,但其他形式的血管炎中并不存在这一现象。另外,皮肤活检及肾活检显示在皮肤毛细血管、毛细血管后微静脉和肾小球膜上存在 IgA(主要是 IgA<sub>1</sub>)沉积<sup>[19]</sup>。

IgA 分两种亚型 IgA<sub>1</sub> 和 IgA<sub>2</sub>。其中 IgA<sub>1</sub> 占血浆 IgA 总量的 90% 以上。IgA<sub>1</sub> 和 IgA<sub>2</sub> 重链铰链区的结构有所不同, IgA<sub>1</sub> 的铰链区富含脯氨酸并含有 5~6 个 O 形糖基化位点。半乳糖和(或)唾液酸缺陷可导致 IgA<sub>1</sub> 的铰链区异常糖基化,加强 IgA 分子的聚合倾向,形成大分子复合物。HSP 的临床表现和免疫学特征均与 IgA 肾病相同。大量对 IgA 肾病患者的研究表明 IgA<sub>1</sub> 异常糖基化可导致肾小球膜出现 IgA<sub>1</sub> 分子沉积。但 HSP 与 IgA 肾病不同,并没有研究证实 HSP 患者存在 IgA<sub>1</sub> 异常糖基化。除了研究 HSP 中 IgA<sub>1</sub> 的结构有无异常外,寻找与 IgA<sub>1</sub> 连接的抗原决定簇是另一个重要的研究方向。

现已发现很多种 IgA 型自身抗体与 HSP 的发病有关。抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophilic Cytoplasmic Antibodies, ANCA)是针对中性粒细胞胞浆成分抗体的总称,主要包括两种成分,分别是抗蛋白酶 3(proteinase 3, PR3)抗体和抗过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)抗体。PR3-ANCA 和 MPO-ANCA 可活化中性粒细胞,使分解酶和反应性氧介质释放,从而损伤内皮细胞。ANCA 与系统性血管炎的发病密切相关,如韦格纳肉芽肿与 PR3-ANCA 相关,显微镜下微血管炎(Microscopic Polyangiitis, MPA)与 MPO-ANCA 有关,变异性肉芽肿性血管炎与 MPO-ANCA 相关<sup>[20]</sup>。但是 ANCA 在 HSP 发病中的作用仍有争议。

也有研究发现急性 HSP 患者存在一些其他的自身抗体如 IgA 型类风湿因子和 IgA 型抗心磷脂抗体(Anticardiolipin,

aCL)<sup>[21]</sup>。通常认为 IgA 型 aCL 与 IgG 型 aCL 及 IgM 型 aCL 一样,均与系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)和(或)抗磷脂抗体综合征(Antiphospholipid syndrome, APS)患者的血栓形成及反复发生流产密切相关。虽然 HSP 患者很少出现血栓,但很多不伴血栓形成的感染性疾病患者也同样可以出现 IgA 型 aCL 存在。如前所述,HSP 可能是一种感染引发的变态反应性疾病。因此,发现 IgA 型 aCL 可以从另一个侧面进一步证明感染与 HSP 之间确存在免疫学联系。

有很多研究发现,急性 HSP 患者的循环 IgA 可直接损伤多种内皮细胞(Endotheliocyte, EC),如牛血管小球 EC、人脐静脉 EC 和人皮肤微血管 EC。进一步的研究显示 IgA 型抗内皮细胞抗体(Anti-endothelial cell antibody, AECA)可直接激活 EC 的 MEK/ERK 信号途径分泌 IL-8<sup>[14]</sup>。而且,有研究显示 AECA 抗体能通过直接毒性作用或抗体依赖的毒性作用及补体途径引起 EC 细胞溶解,这一作用可能与多种血管炎性病变有关<sup>[22]</sup>。AECA 是一组作用于 EC 的独立抗体,因此,进一步研究 HSP 时 EC 上能与 IgA 结合的特异抗原决定簇,对于了解 HSP 患者血管损伤的机制及治疗都非常重要。

### 5 遗传学背景与 HSP 发病的关系

HSP 的发病呈现明显的季节性,而感染是其发病的主要诱因,但是仍缺乏大样本的流行病学资料尚不完善,且相同致病菌感染后是否发病,存在明显的个体差异。另一方面,部分 HSP 患者可见家族性患病倾向,因此基因多态性与罹患本病易感性间的关系近来广受关注。如华人儿童 HSP 患者 TGF- $\beta$  基因的 509 位上 TT 型基因出现的频率明显增高,这些患者的临床表现相对复杂。有研究显示携带 HALI 型等位基因不同可导致 HSP 的易感性不同,但与是否伴发肾炎无关<sup>[23]</sup>。另有小样本的研究( $n=5$ )发现亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR) C677T 多态性与 HSP 患者伴发血尿有关<sup>[24]</sup>。VEGF 基因 1154 位 G 被 A 取代和 634 位 G 被 C 取代的基因多态性与 HSPN 的发病相关<sup>[20]</sup>。我国学者发现与感染相关的 MEFV 基因 E148Q 多态性可能与 HSP 的发病有关,且可能与是否伴发关节症状有关<sup>[25]</sup>。另外,多种基因多态性与 HSP 发病关系的报道已经非常多见,在此不一一表述。

### 6 总结和展望

总结上述研究结果,可得出 HSP 的发病模型:携带特殊遗传学背景的个体,在受到病原体或其他因素的刺激后可激活特定的 T 细胞亚群,同时抑制性 T 细胞减少,从而导致免疫失衡,并因此使促 TGF- $\beta$  等细胞因子分泌增加。这些细胞因子能促进 IgA 前体向 IgA 转化,从而使血浆中 IgA 水平增加。部分 IgA 在这种免疫紊乱的环境下可与 EC 结合,从而有可能激活以下两种途径:(1)通过与补体的相互作用使 EC 溶解;(2)直接刺激 EC 细胞分泌 IL-8,IL-8 通过募集并刺激中性粒细胞释放反应性氧代谢物和颗粒蛋白酶,从而引起 EC 进一步的破坏。通过上述病理过程导致患者血管损伤,渗透性增加,从而出现一系列的临床症状与体征。但目前对 HSP 的理解仍不是非常深入,还有很多关键的部分尚未完全阐明,如 HSP 相关基因的进一步研究,HSP 发病相关病原体的进一步明确,IgA 引起 HSP 发病的特异抗原决定簇的明确等,仍需要大量深入的研究。

### 参考文献:

[1] Trapani S, Micheli A, Grisolia F, et al. Henoch schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis

of 150 cases over a 5-year period and review of literature [J]. Semin Arthritis Rheum, 2005, 35(3): 143-153.

- [2] Yang YH, Chuang YH, Wang LC, et al. The immunobiology of Henoch-Schoenlein purpura [J]. Autoimmun Rev, 2008, 7(3): 179-184.
- [3] Mohammad ZI. Henoch-Schoenlein purpura associated with major complications [J]. J Medicine, 2010, 11(1): 99-101.
- [4] Lau KK, Suzuki H, Novak J, et al. Pathogenesis of Henoch-Schoenlein purpura nephritis [J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(1): 19-26.
- [5] 高晓琳, 黄永坤, 刘梅, 等. 儿童过敏性紫癜与不同类型幽门螺杆菌感染的相关性 [J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(2): 198-201.
- [6] 陈英, 于力, 王丽娜. 儿童过敏性紫癜合并肺炎支原体感染的回顾性临床分析 [J]. 广东医学, 2010, 31(14): 1801-1803.
- [7] 陈炜, 梁晓慧, 聂红卫, 等. 注射用盐酸克林霉素致过敏性紫癜 1 例报道 [J]. 社区医学杂志, 2008, 6(19): 86.
- [8] 曹欣欣, 聂红卫, 梁晓慧. 加替沙星致过敏性紫癜 1 例 [J]. 临床军医杂志, 2008, 36(5): 675.
- [9] 宁亚茹, 王玉珏. 头孢氨苄致全身过敏性紫癜 1 例 [J]. 中国药物警戒, 2008, 21(3): 182.
- [10] 刘霞. 接种人用狂犬疫苗出现过敏性紫癜 1 例报道 [J]. 吉林医学, 2010, 31(13): 1934.
- [11] 陈萍, 阿依登古力·哈毕甫. 预防接种麻疹活疫苗致过敏性紫癜 1 例报告 [J]. 医学信息, 2010, 23(7): 133.
- [12] Del Vecchio GC, Penza R, Altomare M, et al. Cytokine pattern and endothelium damage markers in Henoch-Schoenlein purpura [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2008, 30(3): 623-629.
- [13] 汪爱群, 覃肇源, 蒋小云, 等. 过敏性紫癜患儿血清 IL-4、IL-6 表达及肝素治疗的影响 [J]. 实用医学杂志, 2008, 24(9): 1556-1557.
- [14] Yang YH, Huang YH, Lin YL, et al. Circulating IgA from acute stage of childhood Henoch-Schoenlein purpura can enhance endothelial interleukin (IL)-8 production through MEK/ERK signalling pathway [J]. Clin Exp Immunol, 2006, 144(2): 247-253.
- [15] 杨军, 李成荣, 王国兵, 等. nullTh17 细胞与 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 调节性 T 细胞在儿童过敏性紫癜发病机制中的作用 [J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(7): 645-648.
- [16] Ece A, Keleki S, Hekimolu A, et al. Neutrophil activation, protein oxidation and ceruloplasmin levels in children with Henoch-Schoenlein purpura [J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22(8): 1151-1157.
- [17] Wu SH, Liao PY, Yin PL, et al. Inverse temporal changes of lipoxin A4 and leukotrienes in children with Henoch-Schoenlein purpura [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2009, 80(4): 177-183.
- [18] Rueda B, Perez-Armengol C, Lopez-Lopez S, et al. Association between functional haplotypes of vascular endothelial growth factor and renal complications in Henoch-Schoenlein purpura [J]. J Rheumatol, 2006, 33(1): 69-73.

- [19] Schmitt R, Carlsson F, Mrgelin M, et al. Tissue deposits of IgA-binding streptococcal M proteins in IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(2):608-618.
- [20] Nagasaka T, Miyamoto J, Ishibashi M, et al. MPO-ANCA- and IgA-positive systemic vasculitis: a possibly overlapping syndrome of microscopic polyangiitis and Henoch-Schoenlein purpura [J]. *J Cutan Pathol*, 2009, 36(8):871-877.
- [21] Kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M, et al. High titer of serum antiphospholipid antibody levels in adult Henoch-Schoenlein purpura and cutaneous leukocytoclastic angiitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(4):561-567.
- [22] Guilpain P, Mouthon L. Antiendothelial cells autoantibodies in vasculitis-associated systemic diseases [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2008, 35(1/2):59-65.
- [23] Peru H, Soylemezoglu O, Gonen S, et al. HLA class 1 associations in Henoch-Schonlein purpura: increased and decreased frequencies [J]. *Clin Rheumatol*, 2008, 27(1):5-10.
- [24] Dagan E, Brik R, Broza Y, et al. Henoch-Schonlein purpura: polymorphisms in thrombophilia genes [J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(8):1117-1121.
- [25] He X, Lu H, Kang S, et al. MEFV E148Q polymorphism is associated with Henoch-Schoenlein purpura in Chinese children [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(10):2077-2082.

(收稿日期:2011-11-04 修回日期:2011-12-15)

· 综 述 ·

## NF- $\kappa$ B 与急性坏死性胰腺炎

饶春燕<sup>1</sup>, 乐湘华<sup>2</sup>综述, 赵晓晏<sup>1</sup>审校

(1. 第三军医大学新桥医院消化内科, 重庆 400037; 2. 海南省海口市琼山区旧州镇道美 75556 部队 571147)

**关键词:** NF- $\kappa$ B; 胰腺炎; 炎症介质; I $\kappa$ B

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.10.035

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)10-1019-03

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是胰腺的炎症性疾病, 重症时可引发多器官功能衰竭 (Multiple Organ Failure, MOF), 甚至死亡。近年来与该疾病发生和进展相关的信号分子和通路成为研究热点。一个重要的信号分子, 核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), 已被证实在 AP 炎症进展中扮演着重要的角色。能调控很多与免疫和炎症相关基因的表达。而这些基因在 AP 的发生和进展中扮演着关键性的作用, 本综述主要讨论伴随着 AP 而发生的胰腺和胰外器官 (肺和肝以及胰外器官的单核细胞、巨噬细胞, 内皮细胞等) NF- $\kappa$ B 活化研究的最新进展。

### 1 NF- $\kappa$ B 及抑制蛋白 I $\kappa$ B 的基本情况

NF- $\kappa$ B 是一种广泛存在于细胞中、易被诱导的转录因子, 其作用主要是调节与炎症、胚胎发育、组织损伤和修复相关的基因表达。NF- $\kappa$ B 属于 NF- $\kappa$ B/Rel 家族, 包括 5 个成员: NF- $\kappa$ B1 (P50 及其前体 P105)、NF- $\kappa$ B2 (P52 及其前体 P100)、P65 (RelA)、RelB 和 c-Rel<sup>[1]</sup>。正常情况下, NF- $\kappa$ B 两成员单位 (主要是 P50 和 RelA) 形成二聚体, 并与抑制因子 I $\kappa$ B (包括 I $\kappa$ B $\alpha$  和 I $\kappa$ B $\beta$  两亚型) 结合形成无活性的三聚体存在于细胞胞浆中。当细胞因子、内毒素或活性氧簇刺激细胞时, I $\kappa$ B 特殊位点上的丝氨酸残基被 IKK (I $\kappa$ B 激酶) 磷酸化, 继而被泛素化并被 26S 的蛋白酶降解<sup>[2]</sup>。IKK 主要包括单个亚单位: 两催化亚单位 IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$  和调控亚单位 IKK $\gamma$ , IKK 的活性依赖于其磷酸化状态, 受促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT/PKB) 等调控<sup>[3]</sup>。当 I $\kappa$ B 被降解后, NF- $\kappa$ B 的核转位信号暴露, 获得活性移位至细胞核内, 与亲和力高的 DNA 序列结合并诱导靶基因的转录。在某些情况下, NF- $\kappa$ B 的活化也存在一条不依赖 I $\kappa$ B 磷酸化和降解的途径。

### 2 NF- $\kappa$ B 与急性坏死性胰腺炎

目前对急性胰腺炎的发病机制尚不完全清楚, 比较公认的观点认为胰蛋白酶原的激活和各种炎症因子的激活是两个十

分重要的机制。NF- $\kappa$ B 在急性坏死性胰腺炎中扮演着重要的角色。

**2.1 NF- $\kappa$ B 在各种胰腺炎模型动物中表达及作用** 目前认为 AP 时, 胰腺腺泡细胞通过炎症介质瀑布样级联反应引发全身炎症反应综合征 (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS), 造成胰腺及胰外多器官损害, 诸如急性呼吸窘迫综合征 (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) 及多器官功能障碍综合征 (Multi-organ Dysfunction Syndrome, MODS), 这些均成为 AP 早期主要的死亡原因。已有研究发现, 在各种胰腺炎模型大鼠的胰腺组织和胰外器官中 NF- $\kappa$ B 均活化, 许多细胞因子和炎症介质的基因上含  $\kappa$ B 位点, NF- $\kappa$ B 调控这些基因活化, 加速炎症的进展。

**2.1.1 NF- $\kappa$ B 在急性坏死性胰腺炎模型动物胰腺组织中表达及作用** 在 CCK 或雨蛙肽 (CCK 的一种人工合成类似物) 诱导 AP 小鼠和大鼠发病的早期就激活了 NF- $\kappa$ B 的表达<sup>[4-7]</sup>, 其表达进一步加速炎症介质的表达。NF- $\kappa$ B 的活化呈双相性<sup>[4]</sup>, 在 CCK 注射后 30 min 出现第一个高峰 (归因于 I $\kappa$ B $\alpha$  的降解), 随后在 90 min 左右降至正常水平。第二个高峰出现在 3 h 后并持续至 6 h (归因于 I $\kappa$ B $\beta$  的表达)。在 Supershift 分析提示主要为 P50、P65 和 P52 活化<sup>[6]</sup>, 而 C-Rel 并不活化。随后, NF- $\kappa$ B 改变许多炎症介质的 mRNA 和蛋白水平<sup>[7]</sup>, 诱导胰腺腺泡细胞和炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 的表达。在乙醇-小剂量 CCK 联合诱导 AP 模型中, 胰腺 NF- $\kappa$ B 激活, TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-6 (IL-6)、单核细胞趋化因子-1 (monocyte chemoattractant protein, MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白-2 (macrophage inflammation protein, MIP-2) 等 mRNA 水平上调, 并引发可诱导的一氧化氮合酶 (NOS) 的活化<sup>[9]</sup>。

在经胆胰管逆行注射牛黄胆酸钠引起的 ANP 中, NF- $\kappa$ B 与 DNA 的结合活性增加<sup>[9]</sup>。牛黄胆酸钠注射 1 h 后腺泡和内