

[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-κB 与急性坏死性胰腺炎

饶春燕¹,乐湘华²综述,赵晓晏¹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-κB;胰腺炎;炎症介质;IκB

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-κB(NF-κB),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-κB 活化研究的最新进展。

1 NF-κB 及抑制蛋白 IκB 的基本情况

NF-κB 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-κB 属于 NF-κB/Rel 家族,包括 5 个成员:NF-κB1(P50 及其前体 P105)、NF-κB2(P52 及其前体 P100)、P65(RelA)、RelB 和 c-Rel^[1]。正常情况下,NF-κB 两成员单位(主要是 P50 和 RelA)形成二聚体,并与抑制因子 IκB(包括 IκBα 和 IκBβ 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,IκB 特殊位点上的丝氨酸残基被 IKK(IκB 激酶)磷酸化,继而被泛素化并被 26S 的蛋白酶降解^[2]。IKK 主要包括单个亚单位:两催化亚单位 IKKα、IKKβ 和调控亚单位 IKKγ,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^[3]。当 IκB 被降解后,NF-κB 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-κB 的活化也存在一条不依赖 IκB 磷酸化和降解的途径。

2 NF-κB 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-κB 在急性坏死性胰腺炎中扮演着重要的角色。

2.1 NF-κB 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-κB 均活化,许多细胞因子和炎症介质的基因上含 κB 位点,NF-κB 调控这些基因活化,加速炎症的进展。

2.1.1 NF-κB 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-κB 的表达^[4-7],其表达进一步加速炎症介质的表达。NF-κB 的活化呈双相性^[4],在 CCK 注射后 30 min 出现第一个高峰(归因于 IκBα 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 餐后并持续至 6 h(归因于 IκBβ 的表达)。在 Supershift 分析提示主要为 P50、P65 和 P52 活化^[6],而 C-Rel 并不活化。随后,NF-κB 改变许多炎症介质的 mRNA 和蛋白水平^[7],诱导胰腺腺泡细胞和炎症因子肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)的表达。在乙醇-小剂量 CCK 联合诱导 AP 模型中,胰腺 NF-κB 激活,TNF-α、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^[9]。

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

皮细胞中 P65 亚单位的核移位与 P-选择素、细胞间黏附因子-1 (intercellular adhesion molecular-1, ICAM-1) 等黏附因子的上调相关。黏附因子上调趋化大量的多形核中性粒细胞贴壁和渗出。研究同时发现,浸润的白细胞增加组织中活性氧簇的表达,而后者进一步诱导 NF- κ B 的活化。

胆胰管结扎诱导的轻症 AP 模型大鼠胰腺中蛋白激酶(如 p38MAPK、AKT)和 NF- κ B 也活化^[10],研究者认为其活化与 TNF- α 水平升高相关。NF- κ B 在术后 1 h 即能测到,24 h 达到高峰。

经腹腔内注射左旋精氨酸诱导的 ANP,胰腺 NF- κ B 的表达和左旋精氨酸呈剂量和时间关系^[11],较其他胰腺炎不同的是,NF- κ B 活化时间较晚,大约在精氨酸注射后 12 h,推测其活化延后与该胰腺炎进展缓慢有关。并且这种活化也与 TNF- α 和 IL-1 β 密切相关。

为进一步考证 NF- κ B 在 AP 中的作用,研究者应用含有活性 NF- κ B 的 Rel/P65 腺病毒载体经胆管逆行注射,发现胰腺 NF- κ B 活化后,胰腺内中性粒细胞标志物髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性 16 h 内即上调,这种增加将持续维持 48 h。中性粒细胞浸润至胰腺和肺引起广泛的组织损伤。当共转染 IkB α 和 Rel/P65 时,NF- κ B 和炎症程度均明显下降。

以上研究均证明,各种 AP 动物模型早期胰腺 NF- κ B 就有活化,其活化进一步调控炎症因子和黏附因子的表达,趋化炎症因子向胰腺组织浸润,这些均加速 AP 的进展。

2.1.2 NF- κ B 在急性坏死性胰腺炎大鼠胰外器官中表达 AP 炎症除累及胰腺外,严重时还可累及胰外器官。Bauman 等^[12]研究发现,在缺乏胆碱补以乙硫氨酸饲养诱导 ANP 时,肝和肺中的 NF- κ B 活化增加。牛黄胆酸钠诱导的大鼠 AP 模型肝组织 NF- κ B 也活化^[13]。此外,Ramudo 等^[14]考察了雨蛙肽诱导 AP 产生的腹水对正常大鼠的作用,发现注射 ANP 来源的腹水后大鼠胰腺组织和血淀粉酶等指标无明显改变,但大鼠肺内可见血管损伤、肺间质增厚、间隙肥大和大量炎性细胞浸润,肺内浸润的单核细胞 NF- κ B 也活化,TNF- α 和 IL-1 β 的水平也上调。PDTC 和 NAC 预处理能缓解肺组织损伤进而提高大鼠存活率。另外,各 AP 模型中胰外器官中巨噬细胞和内皮细胞中 NF- κ B 及其下游因子表达上调的报道也不少见^[15-16]。总之,以上证据说明在 AP 炎症过程可溶性介质产生并经循环入血一起远隔器官的巨噬细胞和内皮细胞 NF- κ B 的活化,继而加速多器官炎症进展。

2.2 NF- κ B 在急性坏死性胰腺炎患者中的表达和意义 只有少数报道提及人 AP 中 NF- κ B 的活化,Satoh 等^[17]检测了 45 例 AP 患者入院时和发病后 14 d 外周血单核细胞 NF- κ B 活性,入院时患者的 NF- κ B 和 P50/P65 异二聚体水平较对照组明显上升,进一步研究发现健康者和轻症 AP 患者外周血单核细胞在内毒素刺激后 NF- κ B 的活性进一步增高,而重症胰腺炎患者外周血单核细胞则不敏感。O'Reilly^[18]也发现类似情况,在 AP 发病 24 h 时患者外周血单核细胞的 NF- κ B 活性高。两位研究者认为重症和轻症胰腺炎患者之间 NF- κ B 表达程度没有差异,但那些 NF- κ B DNA 结合力持续高、内毒素刺激下 NF- κ B 活性上升较小和 P50/P65 比值小的患者在 14 d 后好像更容易引发严重的系统性并发症。

2.3 NF- κ B 在急性坏死性胰腺炎中活化机制 各研究者对 AP 中 NF- κ B 确切的活化通路尚无统一观点。最近一些研究认为 CCK 诱导的 NF- κ B 活化是通过细胞内钙离子水平和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 活化实现的^[8,9-19]。Hietaran-

ta 通过一系列实验证实了细胞内钙离子参与调控 NF- κ B 活性的论断。Satoh 等^[8]用 Ca²⁺ ATP 酶抑制剂毒萝卜素也证实了这个结论。细胞内钙离子螯合剂 TMB-8 和钙离子/钙调节蛋白依赖性蛋白质磷酸酶抑制剂环孢素 A 均可抑制雨蛙肽诱导的 IkB α 的降解和 NF- κ B 的活化。Satoh 等^[8,19]还通过抑制 PKC- δ 、PKC- ϵ 和 PKC- ζ (蛋白激酶 C 的 3 种亚型) 达到抑制 CCK 或 TNF- α 诱导的 NF- κ B 活化的结果。此外,磷脂酰肌醇酯(liposphatidylinositol 3-kinase, PI3K)在 NF- κ B 活化过程中也起着作用,应用抑制剂 LY-294002 或基因敲除均可使 NF- κ B 活性受到抑制。这样钙调蛋白、PKC 和 PI3K 在 AP 时 NF- κ B 活化中均扮演着重要作用。针对这些信号通路的抑制剂将有助于减轻 AP 的炎症程度。

2.4 NF- κ B 抑制剂对急性坏死性胰腺炎的干预 基于 NF- κ B 在 AP 实验模型中主要起着促炎作用,研究者为干预 ANP 的进展应用 NF- κ B 抑制剂。其抑制剂分为两类:一类为抗氧化剂,另一类为抗炎物质。前者常见的物质有 N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)、吡咯烷二硫代氨基甲酸盐(pyrrolidine dithiocarbamate, PDTC)。研究发现^[8,12,20],NAC 对 CCK、牛黄胆酸钠、胰胆管结扎诱导的 AP 模型中的 NF- κ B 活化均有抑制作用,PDTC 已被证实在各种动物 AP 模型中具有抑制 NF- κ B 活性的作用,PDTC 预处理在减少胰腺和肺的炎症介质和趋化因子表达的同时也下调了血淀粉酶和脂肪酶的水平。抗炎物质也具有抑制胰腺 NF- κ B 活化的作用。乙酸丙酮酯也是一种抗炎物质,在 ANP 中应用可明显下调 NF- κ B 的活化和 TNF- α 和 IL-6 的表达^[21]。乙酸丙酮酯通过减轻胰腺、肝和肺的损伤,降低肠系膜的通透性,提高 ANP 动物的生产率。环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)是一种在炎症疾病中扮演着重要角色的酶,有学者发现抑制 COX-2 后,AP 的血淀粉酶水平和胰腺组织中 IL-1 β 和 IL-6 水平下降^[5]。

值得注意的是,虽然大多数人的研究表明抑制 NF- κ B 的活化对 ANP 起着保护作用,但有研究者发现,在抑制了 NF- κ B 后反而加重了胰腺的炎症,使得坏死组织增多,血淀粉酶上升。Rokonozy^[11]认为,这种现象与抑制剂的计量有关,推测大剂量使用 NF- κ B 抑制剂不仅阻断了促炎作用,同时还抑制了凋亡作用,可能对组织损伤起促进作用。

此外,虽然已经有非特异性药物抑制剂(如抗氧化物、抗炎物质)应用于实验,但因为其潜在的毒性而限制其只能应用于动物。而且目前考察 NF- κ B 抑制剂对 AP 有效的实验均为使用 NF- κ B 抑制剂预处理,而现实中更需要在 AP 发生后阻断 NF- κ B 活化是否有意义的实验。那些涉及到调控 NF- κ B 活化的蛋白和通路也需要进一步证实。同时,作者也要考虑到该转录因子还具有调节抗炎基因表达的作用,将来设计抑制 NF- κ B 活性的研究时也需要考虑到主要针对那些有益的器官。最后,随着基因工程学的发展和人类基因组图谱的绘制成功,作者从基因中确定那些多态性的基因卷入炎症,这将会给 AP 的发病机制研究提供良好的前景。值得期待的是,更多高选择性 NF- κ B 抑制剂的发现和应用,以及转基因小鼠的应用将有助于更好的理解 NF- κ B 在 ANP 中的确切作用。

参考文献:

- [1] Baldwin AS. The NF-kappa B and I kappa B protein: new discoveries and insights[J]. Annu Rev Immunol, 1996, 14:649-683.
- [2] Ahn KS, Sethi G, Aggarwal BB. Nuclear factor-kappa B:

from clone to clininc[J]. Curr Mol Med,2007,7(7):619-637.

[3] Hwang DM,Kundu JK,Shin JW,et al. Cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid down-regulates phorbol ester-induced NF-kappa B activation and subsequent cox-2 expression in hairless mouse skin buy targeting I kappa B kinase and PI3K-AKT[J]. Carcinogenesis, 2007, 28(2): 363-371.

[4] Hayashi T, Ishida Y, Kimura A, et al. IFN-gamma protects cerulein-induced acute pancreatitis by repressing NF-kappa B activation[J]. J Immunol, 2007, 178(11): 7385-7394.

[5] O'Brien G, Shields CJ, Winter DC, et al. Cyclooxygenase-2 plays a central role in the genesis of pancreatitis and associated lung injury[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2005, 4(1): 126-129.

[6] Dludosz JW, Andrzejewska A, Nowak K, et al. The cumulative effect of nuclear factor-kappa B(NF-kappa B) inhibition and endothelins in early cerulein-induced acute pancreatitis in rats[J]. Roczn Akad Med Białymst, 2005, 50: 230-236.

[7] Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Chondroitin-4-sulphate reduced oxidative injury in caerulein-induced pancreatitis in mice; the involvement of NF-kappa B translocation and apoptosis activation[J]. Eep Biol Med, 2008, 233(6): 741-752.

[8] Satoh A, Satoh A, Gukovskaya AS, et al. Ethanol sensitizes NF-kappa B activation in pancreatic acinar cells through effects on protein kinase C-epsilon[J]. Am J Physiol, 2006, 291(3): G432-G438.

[9] Long J, Song N, Liu XP, et al. Nuclear factor-kappa B activation on the reactive oxygen species in acute necrotizing pancreatic rats[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(27): 4277-4280.

[10] Uwe S. Anti-inflammatory interventions of NF-κB signaling: potential applications and risks[J]. Biochem Pharmacol, 2008, 75(8): 1567-1579.

[11] Rakonczay Z, Jármay K, Kaszaki J, et al. NF-kappa B activation is detrimental in arginine-induced acute pancreatitis[J]. Free Radic Biol Med, 2003, 34(6): 696-709.

[12] Baumann B, Wagner M, Aleksic T, et al. Constitutive

IKK2 activation in acinar cells is sufficient to induce pancreatitis in vivo[J]. J Clin Invest, 2007, 117(6): 1502-1513.

[13] Zhao YF, Zhai WL, Zhang SJ, et al. Protection effect of triptolide to liver injury in rats with acute necrotizing pancreatitis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2005, 4(4): 604-608.

[14] Ramudo L, Manso MA, De Dios I. Biliary pancreatitis-associated ascitic fluid activates the production of tumor necrosis factor-alpha in acinar cells[J]. Crit Care Med, 2005, 33(1): 143-148.

[15] Elfar M, Gaber LW, Sabek O, et al. The inflammatory cascade in acute pancreatitis: relevance to clinical disease [J]. Surg Clin North Am, 2007, 87(6): 1325-1340.

[16] Leung PS, Chan YC. Role of oxidative stress in pancreatic inflammation[J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11(1): 135-165.

[17] Satoh A, Masamune A, Kimura K, et al. Nuclear factor kappa B expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with acute pancreatitis[J]. Pancresa, 2003, 26(4): 350-356.

[18] O'Reilly DA, Roberts JR, Cartmell MT, et al. Heat shock factor-1 and nuclear factor-kappaB are systemically activated in human acute pancreatitis[J]. JOP, 2006, 7(2): 174-184.

[19] Satoh A, Gukovskaya AS, Nieto JMC, et al. PKC-delta and -epsilon regulate NF-kappa B activation induced by cholecystokinin and TNF-alpha in pancreatic acinar cells [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004, 287(3): G582-G591.

[20] Xu S, Chen C, Wang WX, et al. Crucial role of group II A phospholipase A2 in pancreatitis-associated adrenal injury in acute necrotizing pancreatitis[J]. Pathol Res Pract, 2010, 15, 206(2): 73-82.

[21] Yang R, Uchiyama T, Alber SM, et al. Ethyl pyruvate ameliorates distant organ injury in a murine model of acute necrotizing pancreatitis[J]. Crit Care Med, 2004, 32(7): 1453-1459.

(收稿日期:2011-11-03 修回日期:2011-12-19)

• 综 述 •

慢性每日头痛研究进展

李雪莲 综述,周冀英 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

关键词:头痛症;紧张性头痛;流行病学;危险因素

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.10.036 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2012)10-1021-04

慢性每日头痛(chronic daily headache,CDH)是一组每天或几乎每天发生的头痛,其定义为平均每月发作大于或等于15 d,持续3个月以上的头痛。CDH可为原发性头痛,其病因和发病机制至今仍不十分明确,也可继发于某些颅内或全身性