

· 综 述 ·

高迁移率族蛋白-1 与 Toll 样受体与重症急性胰腺炎的关系

王 静综述,王 烜[△]审校

(泸州医学院附属医院消化内科,四川泸州 646000)

关键词:高迁移率族蛋白质类;Toll 样受体;胰腺炎,急性坏死性

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.33.046

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)33-4089-03

目前,重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的确切发病机制尚未完全阐明,但近年来,有研究提示作为炎症反应启动闸门的 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)以及作为晚期炎症介质的 高迁移率族蛋白 1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)可能通过某些传导通路共同参与了 SAP 的发生发展。本文拟对此方面的研究进展作一综述。

1 HMGB1、TLRs 的一般特性

1.1 HMGB1 的一般特性及来源 高迁移率族蛋白(HMG)是真核细胞核内的非组 DNA 结合蛋白,以在聚丙烯酰胺凝胶电泳中的快速迁移而得名,分为 HMGB、HMGA、HMGN 家族, HMGB 又可分为 HMGB1、HMGB2、HMGB3, 其中 HMGB1 由 219 个氨基酸所组成,相对分子质量约为 30×10^3 , 广泛分布于淋巴组织、肺、肝、肾、胰、心、脾、脑等组织细胞中。HMGB1 构成见图 1^[1];当体内的细胞处在稳态时, HMGB1 主要存在于细胞核,而在应激状态下, HMGB1 以 3 种途径释放到细胞核外,即非典型囊泡介导途径、非经典途径(类似自分泌或旁分泌)、直接释放 HMGB1 途径^[2]。

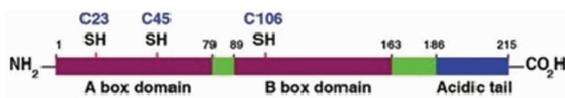


图 1 HMGB1 的结构图

1.2 TLRs 的一般特性 TLRs 发现于果蝇,是一类天然免疫受体家族,目前已发现 12 个家族成员,其中鼠类 12 个,人类 10 个,分布于免疫细胞,包括树突状细胞、巨噬细胞、单核细胞和粒细胞等。TLRs 的分类及配体、构成见参考文献^[3]。

2 HMGB1 及 TLRs 的功能及信号转导

2.1 HMGB1 作为晚期炎症介质的 HMGB1 可通过多条途径促使炎症反应增强,最终使炎症失控迁延, HMGB1 的功能见参考文献^[1]。Mouri 等^[4]从基因水平上初步揭示 HMGB1 与其他炎症介质之间相互加强的分泌效应,并由此形成复杂的分泌调节网络。当细胞受损或坏死时,核内 HMGB1 释放到细胞外,激活炎性及免疫反应,使单核、巨噬等细胞分泌促炎因子;而促炎因子反过来又促使 HMGB1 分泌从而形成正反馈环路,使炎症反应加重放大^[2]。HMGB1 中最重要的受体是 TLRs 和晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE): (1) Park 等^[5]发现 TLR4 和 TLR2 可作为 HMGB1 受体与 HMGB1 结合,通过髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖性途径(详见 2.2 TLRs),最终导致核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)的移位。Tian 等^[6]证实, HMGB1-DNA 复合体可启动 Toll 样受体 9-髓样分化因子 88 (toll-like receptor9-myeloid differentiation factor 88, TLR9-MyD88)信号通路促使细胞分泌和免疫细胞成熟;(2)RAGE 可能通过 Janus 激酶/信号

转导及转录激活因子(janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号转导通路对 HMGB1 表达起调节作用, HMGB1 可以通过 RAGE 和 TLR2、TLR4 使细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)磷酸化,激活经典的 NF- κ B 信号通路,诱导炎症反应的发生^[7]。HMGB1-TLR-RAGE 三者相互作用构成了一个三足鼎立的局面, HMGB1 介导的损伤和炎症在其中起着核心作用,最终触发核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)的活化^[8]。

2.2 TLRs TLRs 是近年来被发现认识的病原相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP)的受体,作为脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的跨膜受体, TLRs 是炎症反应的门户蛋白,被认为是炎症瀑布链式反应的闸门^[9]。Muzio 等^[3]认为 TLRs 的信号转导途径有两种: MyD88 依赖性途径及 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白(TIR-domain-containing adaptor inducing interferon- β , TRIF)依赖性途径: 其中的 TLR1、2、5、6、7、8、9 由 MyD88 依赖性途径介导; TLR3 则由 MyD88 非依赖性途径介导; TLR4 可以同时由 MyD88 及 TRIF 途径传导信号,分别由 MyD88 样接头蛋白(MAL)和 TRIF 相关的衔接分子(TRAM)来介导: (1) TRIF 依赖性途径:活化后的 TRIF 可以通过 TANK 结合激酶 1(TANK binding kinase 1, TBK-1)及抑制性 ϵ 激酶(inhibitory kappa ϵ kinase, IKK ϵ)使 IFN 调节因子 3(interferon regulatory factor, IRF3)发生磷酸化,从而使 NF- κ B 游离并移位到细胞核中,结合到靶向的 DNA,最终可诱导 IFN- β 而产生主要转录因子; (2) MyD88 依赖性途径:当 PAMPs 与 TLRs 结合后发生二聚化, MyD88 的羧基末端与胞质中的 TIR 结构域相互作用而使其活化,活化的 MyD88 可以诱导 IRAK IL-1R 受体相关激酶(IL-1R associated kinase, IRAK)磷酸化;磷酸化的 IRAK 脱离 MyD88 而与肿瘤坏死因子受体的相关因子 6 (TRAF6)结合,活化的 TRAF6 经核因子抑制蛋白(inhibitory nuclear factor-kappa B kinase, I κ B)激酶(IKK α -IKK β -IKK γ)磷酸化激活 NF- κ B,促进转化生长因子激酶结合蛋白 1 和 2(TAK1 和 TAB2)复合物的形成,或经 p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)等激活 MAPK 途径活化激活蛋白-1(activator protein, AP-1),这些信号的级联反应,最终导致炎性细胞因子的转录^[3]。

3 HMGB1、TLRs 与 SAP 的关系

3.1 HMGB1 与 SAP (1) HMGB1 在缺乏 LPS 信号转导情况下, HMGB1 本身具有毒性,在急性肺损伤患者中 HMGB1 浓度是增加的, HMGB1 的大量产生和聚集引起机体炎症的“瀑布效应”,加重肺泡-毛细血管屏障损伤,使肺表面活性物质发生改变及通透性增加,从而加重 SAP 的肺损伤。据报道,抗

HMGB1 抗体能改善 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤,抗 HMGB1 抗体还对呼吸机相关性肺损伤的起保护作用,激活的巨噬细胞/单核细胞释放的 HMGB1 可能与 RAGE 和 TLRs(TLR2、TLR4)相互作用最终激活 NF- κ B,导致 SAP 的组织损伤和器官功能衰竭^[10]; (2) Ito 等^[11]发现 HMGB1 可能参与启动并放大感染或损伤时微血管内皮的炎症反应, HMGB1 可增强纤溶酶原的活性,激活凝血系统,促进纤维蛋白溶酶的产生,导致纤溶系统活化,并实验证明联合凝血酶和 HMGB1 可导致过多的纤维蛋白沉积,肾小球血浆凝血时间延长,死亡率增加;在体外, HMGB1 不影响凝血时间,但抑制凝血酶血栓调节蛋白复合物介导的抗凝血蛋白 C 途径,并刺激单核细胞表达组织因子,这表明在体内、体外的 HMGB1 均有促凝作用,大量积累在全身血液循环中的 HMGB1 可能促进弥散性血管内凝血(DIC)的发展,从而促进 SAP 的微循环障碍,加重胰腺损伤; (3) Luan 等^[12]研究结果表明 HMGB1 在 SAP 大鼠肠黏膜的表达上调从 6 h 开始,持续上升超过了 48 h, HMGB1 参与了 SAP 的肠屏障损伤。HMGB1 能促进肠道屏障功能的改变使肠黏膜通透性增加,增加细菌易位的影响,促使细菌易位和肠道细菌内毒素进入人体循环,刺激已活化的单核巨噬细胞,释放过量的细胞因子和炎症介质,对胰腺等脏器构成“第二次打击”,诱发和加重多器官功能衰竭(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[10]; (4) Urbonaviciute 等^[13]证明, HMGB1 可作为 DNA 的抗-DNA 的免疫复合物的一部分,可与其受体晚期糖化终产物受体(receptor for advanced glycation end-product, RAGE)相互作用,导致 TLR9 依赖的干扰素- α (IFN- α) 释放并激活自身反应性的 B 细胞。HMGB1-DNA 和致病性抗 DNA 自身抗体复合物可以激活其受体 TLR2、TLR4 和 RAGE,并可能参与抗 DNA 抗体,引起狼疮性肾炎的肾损害。因此, HMGB1 与 TLR2、TLR4 可能以相同的途径引起 SAP 中的肾损害。

3.2 TLRs 与 SAP 在 TLRs 中,目前研究最多的是 TLR4, TLR4 是先天性免疫的门户蛋白, TLR4 在 SAP 的发病早期就参与了机体免疫反应最终触发的炎症级联反应,导致 SAP 恶化^[14]。赵连爽等^[15]证明 TLR4 激活引发的下游一系列信号分子活化可能是 SAP 时 SIRS 引发 MODS 的一个重要环节,说明先天性免疫的门户蛋白 TLR4 在 SAP 的发病早期就参与了机体的免疫反应。Awla 等^[16]实验证明,在小鼠 SAP 的发病机制中并非 TLR2 在发挥作用,而是 TLR4 起着重要作用。Sharif 等^[17]证明在急性胰腺炎的进展中 TLR4 并不依赖 LPS 而起着显著的促炎性作用。Li 等^[18]研究表明, TLR4 的表达在发生胰腺炎的胰腺中存在上调趋势。SAP 时, TLR4 mRNA 不仅在胰腺,亦可在肝、肺组织表达明显增加,并与多器官功能障碍和肠源性感染的发生密切相关^[19]。Matsumura 等^[20]研究证明, TLRs 识别微生物的先天免疫系统,并与防御机制有关, TLR4 与诱导的脏器损伤和细菌感染的防御是密切相关的, TLRs 在 SAP 发生炎症时上调,在免疫抑制的情况下下调;另外 TLR2 和 TLR4 可能与内毒素/细菌易位(E/BT)的机制密切相关。有研究证明丹参是能够降低血浆内毒素水平,并有效抑制 SAP 大鼠 TLR4 蛋白在肝脏中的表达,从而降低炎症反应,并发挥对肝功能的保护作用^[21]。因此,以 TLR4 为靶点控制这种瀑链式炎症反应的有序性,可能是解决类似临床问题的新方向^[9]。

4 结语与展望

综上所述, TLRs 作为 HMGB1 的受体与 HMGB1 结合,最终导致 SAP 的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory

response syndrome, SIRS)、MODS 的发生甚至死亡;但是,在 SAP 发病机制中, HMGB1-TLRs 信号通路中的一些具体环节及相互作用机制尚不明了,有待进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Yan Y, Min X, Rui K, et al. HMGB1 is a therapeutic target for leukemia[J]. *Am J Blood Res*, 2012; 2(1):36-43.
- [2] 刘旺华,李花,肖献忠.高迁移率族蛋白 B-1 与炎症关系的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2008, 24(8):1656-1660.
- [3] Muzio M, Fonte E, Caligaris-Cappio F. Toll-like receptors in chronic lymphocytic leukemia. [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2012, 4(1):e2012055.
- [4] Mouri F, Tsukada J, Mizobe T, et al. Intracellular HMGB1 transactivates the human IL1B gene promoter through association with an Ets transcription factor PU. 1 [J]. *Eur J Haematol*, 2008, 80(1):10-19.
- [5] Park JS, Gamboni-Robertson F, He Q, et al. High mobility group box 1 protein interacts with multiple Toll-like receptors[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 290(3):C917-924.
- [6] Tian J, Avalos AM, Mao SY, et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(5):487-496.
- [7] Palumbo R, Gdvez BG, Pusterla T, et al. Cells migrating to sites of tissue damage in response to the danger signal HMGB1 require NF-kappaB activation [J]. *Cell Bid*, 2007, 179(1):33-40.
- [8] Nogueira-Machado JA, Volpe CM, Veloso CA, et al. HMGB1, TLR and RAGE: a functional tripod that leads to diabetic inflammation[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(8):1023-1035.
- [9] 卫文俊,陶霖玉,李蓉,等.乌司他丁对重症急性胰腺炎患者早期外周单核细胞 Toll 样受体 4 表达的影响[J]. *东南大学学报:医学版*, 2012, 31(1):97-100.
- [10] Sawa H, Ueda T, Takeyama Y, et al. Blockade of high mobility group box-1 protein attenuates experimental severe acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(47):7666-7670.
- [11] Ito T, Kawahara K, Nakamura T, et al. High-mobility group box 1 protein promotes development of microvascular thrombosis in rats [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(1):109-116.
- [12] Luan ZG, Zhang H, Ma XC, et al. Role of high-mobility group box 1 protein in the pathogenesis of intestinal barrier injury in rats with severe acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2010, 39(2):216-223.
- [13] Urbonaviciute V, Voll RE. High-mobility group box 1 represents a potential marker of disease activity and novel therapeutic target in systemic lupus erythematosus [J]. *Intern Med*, 2011, 270(4):309-318.
- [14] Zhang X, Zhu C, Wu D, et al. Possible role of toll-like receptor 4 in acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2010, 39(6):819-824.

- [15] 赵连爽,赵梅芬,谢莹,等.重症急性胰腺炎患者血浆 TNF- α 、IL-6 浓度与外周血单核细胞 TLR4 表达的变化及临床意义[J].医学临床研究,2011,28(6):1019-1020.
- [16] Awla D,Abdulla A,Regnér S,et al. TLR4 but not TLR2 regulates inflammation and tissue damage in acute pancreatitis induced by retrograde infusion of taurocholate. [J]. Inflamm Res,2011,60(12):1093-1098.
- [17] Sharif R,Dawra R,Wasiluk K,et al. Impact of toll-like receptor 4 on the severity of acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury in mice. [J]. Gut,2009,58(6):813-819.
- [18] Li Y,Zhou ZG,Xia QJ,et al. Toll-like receptor 4 detected in exocrine pancreas and the change of expression in cerulein induced pancreatitis[J]. Pancreas,2005,30(4):375-

381.

- [19] Sawa H,Ueda T,Takeyama Y,et al. Role of toll like receptor 4 in the pathophysiology of severe acute pancreatitis in mice[J]. Surg Today,2007,37(10):867-873.
- [20] Matsumura N,Takeyama Y,Ueda T,et al. Decreased expression of Toll-like receptor 2 and 4 on macrophages in experimental severe acute pancreatitis[J]. Kobe J Med Sci,2007,53(5):219-227.
- [21] Zhang X,Liu D,Wu D,et al. Effect of salvia miltiorrhizae on the expressions of TLR4 protein in the liver of rats with SAP or OJ[J]. Inflammation,2009,32(3):151-162.

(收稿日期:2013-06-11 修回日期:2013-07-21)

· 综 述 ·

麻醉药物对老年患者术后认知功能障碍影响的研究进展

王 刚¹综述,何开华²审校

(1. 重庆荣昌县永荣矿业公司总医院麻醉科 402460;2. 重庆医科大学附属第一医院麻醉科 400016)

关键词:麻醉药;老年;术后认知

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.33.047

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)33-4091-02

术后认知功能障碍(postoperation cognitive dysfunction, POCD)是指患者在麻醉手术之后出现的精神、人格、活动,以及认知能力的明显降低。其临床主要表现为记忆力、注意力、语言理解能力等的损害和社交能力的降低,POCD可以在术后数天到数周发生,也可能长久持续^[1],导致病死率增加、康复延迟、其他并发症增多、住院天数延长和医疗费用明显增加。POCD在老年患者的围术期有较高的发生率,对患者、家庭产生严重危害性。同时,POCD也是老年患者术后最为严重的神经系统并发症,其基础和临床研究也成为麻醉学科以及相关学科研究的重点内容。本文就麻醉药物对老年患者术后 POCD 的影响作一综述。

1 咪达唑仑

咪达唑仑具有顺行遗忘、镇静、催眠、抗惊厥等药理作用,因其起效快、消除半衰期短、可控性强等特性,已经成为目前临床麻醉应用最广的苯二氮卓类药物。咪达唑仑主要作用于网状结构和边缘系统的苯二氮卓受体,并通过与 γ -氨基丁酸(GABA)受体特异性结合,发挥增强 GABA 的作用,使突触后膜的 Cl 通道打开产生超级化,诱发抑制性突触性后电位,达到催眠效果。早在 1993 年,Ghoneim 等^[2]采用多种认知功能测验即发现咪达唑仑能产生广泛的记忆损害,导致认知功能下降。冯丽等^[3]发现,咪达唑仑静脉复合、丙泊酚静脉复合麻醉、两者复合吸入异氟烷 3 种全身麻醉方法对老年患者术后 3 d 内的认知功能均有一定影响 其中咪达唑仑静脉复合麻醉的影响程度较大,持续时间也较长;丙泊酚静脉复合麻醉对认知功能的影响较小;采用咪达唑仑、丙泊酚静脉复合吸入异氟烷全身麻醉的老年患者认知功能恢复最快。国内研究者则指出咪达唑仑用于辅助老年患者硬膜外麻醉镇静,可增加老年患者术后 POCD 的发生率,并推测可能正是因为咪达唑仑增强了 GABA 作用,产生记忆损害,导致 POCD 的发生^[4-5]。

2 氯胺酮

氯胺酮是 N-甲基-D-天门冬氨酸盐(NMDA)受体的非竞

竞争性拮抗剂,同时也能显著抑制乙酰胆碱受体功能,这两种受体对维持和学习记忆功能都至关重要。国内外学者对于氯胺酮是否引发术后认知功能障碍仍存在争议。Curran 等^[6]、Morgan 等^[7]先后采用双盲、安慰剂对照实验的研究指出,氯胺酮能产生间断记忆及认知记忆的损害,增加 POCD 的发生率,但最近的研究则发现氯胺酮能减轻心脏手术后 POCD 的发生^[8]。同时,胡志超等^[9]指出氯胺酮导致患者认知功能短期内下降,而老年患者认知功能下降更为明显,持续时间较长,POCD 发生率也更高。而严六狮等^[10]采用亚麻醉剂量氯胺酮预处理的方法发现,该方法对老年患者术后认知功能有保护作用,降低 POCD 发生率,并推测可能与氯胺酮的抗炎性反应有关。

3 丙泊酚

丙泊酚是一种高脂溶性的静脉麻醉药,主要通过增强 GABA 受体功能而发挥麻醉作用^[11]。由于具有麻醉后苏醒快、抗呕吐作用等优点,目前被越来越广泛地应用于临床各类手术的麻醉处理。临床上报道丙泊酚引发老年患者 POCD 的发生率较低,程度较轻及持续时间较短,恢复快^[12],同时有研究指出丙泊酚能有效抑制全麻术中应激反应,对患者术后认知功能影响小^[13],亦可通过抑制术后早期促炎性细胞因子释放而促进抗炎性细胞因子分泌,对老年患者的记忆产生一定改善作用^[14],是老年全麻用药较为理想的选择。

4 芬太尼和瑞芬太尼

芬太尼为阿片受体激动剂,属强效的麻醉性镇痛药,通过作用于中枢神经系统内的阿片受体而起效,可选择性地抑制某些兴奋性神经的冲动传递,发挥竞争性抑制作用,从而解除对疼痛的感受和伴随的心理行为反应。Silbert 等^[15]指出小剂量芬太尼(10 μ g/kg)与大剂量芬太尼(50 μ g/kg)对术后认知功能影响并无差别。而瑞芬太尼作为超短效 μ 受体激动剂,镇痛效果显著,可控性强,对血压和心率有剂量依赖性降低的作用。临床上就瑞芬太尼与芬太尼对老年患者 POCD 的影响进行比