

116(5):1026-1033.

- [30] Leslie K, Myles PS, Kasza J, et al. Nitrous oxide and serious long-term morbidity and mortality in the evaluation of nitrous oxide in the gas mixture for anaesthesia (ENIGMA)- II trial [J]. *Anesthesiology*, 2015, 123 (6): 1267-1280.
- [31] Lehmborg J, Waldner M, Baethmann A, et al. Inflammatory response to nitrous oxide in the central nervous system [J]. *Brain Res*, 2008, 1246(30): 88-95.
- [32] Nagele P, Brown F, Francis A, et al. Influence of nitrous oxide anesthesia, B-Vitamins, and MTHFR gene polymorphisms on perioperative cardiac events [J]. *Anesthesiology*, 2013, 119(1): 19-28.
- [33] Myles PS, Leslie K, Chan M, et al. For the ANZCA trials group for the ENIGMA- II investigators. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA- II): a randomised, single-blind trial [J]. *Lancet*, 2014, 384 (9952): 1446-1454.
- [34] Fleischmann E, Marschalek C, Schlemitz K, et al. Nitrous oxide may not increase the risk of cancer recurrence after colorectal surgery: a follow-up of a randomized controlled trial [J]. *BMC Anesthesiol*, 2009, 9(1): 1-9.
- [35] Pasaron R, Burnweit C, Zerpa J, et al. Nitrous oxide procedural sedation in non-fasting pediatric patients undergoing minor surgery: a 12-year experience with 1 058 patients [J]. *Pediatr Surg Int*, 2015, 31(2): 173-180.
- [36] Huang C, Johnson N. Nitrous Oxide, From the operating room to the emergency department [J]. *Curr Emerg Hosp Med Rep*, 2016, 4(1): 11-18.
- [37] Hierons RJ, Dorman ML, Wilson K, et al. Investigation of
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.35.043

inhalational conscious sedation as a tool for reducing anxiety in adults undergoing exodontia [J]. *Br Dent J*, 2012, 213(6): 288-289.

- [38] Young A, Ismail M, Papatsoris AG, et al. Entonox(R) inhalation to reduce pain in common diagnostic and therapeutic outpatient urological procedures: a review of the evidence [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2012, 94(1): 8-11.
- [39] Furuya A, Ito M, Fukao T, et al. The effective time and concentration of nitrous oxide to reduce venipuncture pain in children [J]. *J Clin Anesth*, 2009, 21(3): 190-193.
- [40] Zier JL, Liu MX. Safety of High-concentration nitrous oxide by nasal mask for pediatric procedural sedation experience with 7802 cases [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2011, 27 (12): 1107-1112.
- [41] Bourgade C, Droz N, Cotillon M, et al. The use of nitrous oxide and oxygen in paediatric emergency departments [J]. *Soins Pueric*, 2016, 37(291): 39-41.
- [42] Collins M. A case report on the anxiolytic properties of nitrous oxide during labor [J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2015, 44(1): 87-92.
- [43] Pita CP, Pazmiño S, Vallejo M, et al. Inhaled intrapartum analgesia using a 50-50 % mixture of nitrous oxide-Oxygen in a low-income hospital setting [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 286(3): 627-631.
- [44] Singh RH, Espey E, Carr S, et al. Nitrous oxide for pain management of first trimester surgical abortion-a randomized controlled pilot study [J]. *Contraception*, 2015, 91 (2): 164-166.

(收稿日期:2017-05-11 修回日期:2017-07-26)

氧化应激与急性胰腺炎的研究进展

章子函,李立平 综述,孙大勇[△] 审校

(广州军区广州总医院消化内科,广州 510010)

[关键词] 氧化性应激;胰腺炎,急性;进展

[中图分类号] R576

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)35-5028-03

氧化应激是机体受内源性或外源性因素刺激后导致体内的氧化作用与抗氧化作用失衡,造成氧化损伤,干扰正常器官代谢活动的一种应激状态。急性胰腺炎是多种病因导致的胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎性反应。氧化应激在急性胰腺炎病程中起到重要的作用,被认为是急性胰腺炎发病机制中的重要调节器。本文就氧化应激的作用机制,抗氧化应激反应在急性胰腺炎中的应用研究等作出综述。

1 氧化应激反应

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡,导致中性粒细胞炎性浸润,蛋白酶分泌增加,产生大量氧化中间产物。机体存在的两类抗氧化系统,一类是酶抗氧化系统,包括超氧化物

歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等;另一类是非酶抗氧化系统,包括麦角硫因、维生素 C、维生素 E、谷胱甘肽、褪黑素等。人和动物机体细胞在遭受氮氧化物、钙和病原体等体内环境的刺激后,氧化和抗氧化系统之间的平衡被破坏,从而促进细胞内活性氧分子(ROS)的大量产生和积累,最终导致机体产生氧化应激反应^[1]。而机体细胞的氧化还原平衡决定了细胞寿命长短^[2]。

2 氧化应激反应的作用机制

研究发现,氧化应激反应及其后续变化的信号通路在不同年龄阶段可能有不同的病理生理影响,其信号通路的变化由氧化应激反应的水平控制,氧化还原程度与氧化损伤的累积相

比,在病理生理过程中起到更重要的作用;在不同的细胞成分中,氧化应激反应及氧化还原程度的变化在病理生理过程中起到不同的作用,并且,它们的联合效应强于其中任何一个单独的作用效应;在不同的器官、组织、细胞中,氧化应激反应和氧化还原作用可产生不同生理病理结果^[3]。

3 各学科中抗氧化应激的应用

目前已经证实氧化应激反应与多种疾病相关,在心血管科、神经内科、内分泌科等均有相关的研究报道。血管加压素可通过抗氧化和抑制线粒体通透性保护心肌,减轻心肌缺血再灌注损伤。牛磺酸可通过减少血管氧化应激反应来防治血管功能障碍^[4]。维生素 E 被证实可以减少肝、肾的氧化应激反应,从而起到保护作用^[5]。芒果苷能抑制核因子 κ B(NF- κ B)和增加过氧化氢酶活力而保护细胞,在临床上具有治疗意义。不饱和脂肪酸可以在细胞膜发挥抗氧化作用。老鹤草素能够抑制细胞的氧化应激反应,从而保护细胞,减缓细胞凋亡^[6]。某些中药也被证实具有抗氧化应激反应的作用,有研究表明,葛根芩连汤能够明显提高超氧化物歧化酶的活性,降低丙二醛、一氧化氮合酶活性和结肠中肿瘤坏死因子、白细胞介素及炎性细胞因子水平,从而调节氧化剂和抗氧化剂之间的平衡,对溃疡性结肠炎具有保护作用^[7]。五味子乙素通过激活 Nrf2/ARE 通路,减轻顺铂致肾细胞的氧化应激损伤作用^[8]。

4 抗氧化应激反应在急性胰腺炎中的应用

急性胰腺炎是一种发病率不断上升的威胁生命的疾病,氧化应激反应被认为是急性胰腺炎发病机制中的重要调节器。Dur 等^[9]研究表明,急性胰腺炎患者淋巴细胞的 DNA 损伤和氧化状态均高于对照组。Yu 等^[10]的研究发现,活性氧能够调节急性胰腺炎中炎症级联的活性、炎性细胞的聚集和组织损伤,氧化应激反应可以激活炎症反应的信号通路,并有助于急性胰腺炎的发展,进行抗氧化应激反应治疗可以减轻急性胰腺炎的症状,并阻止其发展。人体和动物试验表明,氧化应激反应和瞬时受体电位(TRP)亚族 TRP1 和 TRP2 在胰腺损伤导致疼痛的致敏机制中起到关键的作用;脂质过氧化物和氧化应激反应能够通过增加等离子体硫代巴比土酸活性物质和减少胰腺超氧化物歧化酶的表达加重胰腺损伤^[11]。Baser 等^[12]对患有轻型急性胰腺炎患者的血清总抗氧化状态、总氧化状态和缺血修饰蛋白的水平进行了观察,结果显示,相较于对照组轻型急性胰腺炎患者血清总抗氧化状态水平明显降低,但缺血修饰蛋白水平明显升高,两组的总氧化剂状态水平相似,且急性胰腺炎患者的纤维蛋白原、C-反应蛋白和高敏 C-反应蛋白水平较对照组明显升高,缺血修饰蛋白水平与淀粉酶和脂肪酶呈正相关,而血清总抗氧化状态水平与其呈负相关,与现有报道中氧化应激反应可能和急性胰腺炎的严重程度相关的观点符合。核因子红细胞-2-相关因子是一种普遍存在的转录因子,它能够调节细胞的抗氧化和毒性分子的表达,Robles 等^[13]对红细胞-2-相关因子活化剂是否可能减少急性胰腺炎严重程度进行了研究,在对大鼠进行急性胰腺炎诱导前进行红细胞-2-相关因子活化剂(1 mg/kg)处理后,对大鼠组织、胰腺中丙二醛和血清淀粉酶进行分析,结果显示,经红细胞-2-相关因子活化剂处理后大鼠的胰腺炎性细胞浸润、腺泡结构破坏、水肿、坏死情况显著降低,血清淀粉酶和胰腺中丙二醛水平显著降低,而胰腺组织中抗氧化酶水平表达显著增高,炎性介质表达降低,对抗氧化应激反应的能力更强。Rustagi 等^[14]对抗氧化治疗慢性胰腺炎患者疼痛的效果进行了荟萃分析,结果显示接受抗氧化治疗的慢性胰腺炎患者较对照组患者的疼痛水平显著

降低,这也是首个关于慢性胰腺炎疼痛患者抗氧化治疗的荟萃分析。Shafik 等^[15]对姜黄素在急性胰腺炎发展过程中的作用进行了相关研究,在急性胰腺炎组中检测到胰腺的 FGL-2 mRNA 表达显著升高,在姜黄素处理组中观察到胰天蛋白酶-3 升高,证实了姜黄素能够通过诱导细胞凋亡,抑制微血栓形成,降低炎症和氧化应激反应水平,从而对急性胰腺炎起到改善作用。Marciniak 等^[16]对急性胰腺炎患者进行氮氧自由基治疗,研究显示,氮氧自由基对急性胰腺炎及其导致的心脏及胰腺损伤具有保护作用。氢分子已经被证明可以通过减少氧化应激反应来治疗多器官疾病,并且氢对急性胰腺炎的保护作用也已经被证实,Han 等^[17]研究发现,氢分子可以改善炎症反应,并通过抑制急性胰腺炎早期丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路和增加 Hsc70 的表达来降低其炎症水平。Al-Malki 等^[18]评估了 L-赖氨酸对由 L-精氨酸诱导的急性胰腺炎大鼠胰腺的保护或治疗作用,结果表明,L-赖氨酸能够通过抑制炎性细胞因子白细胞介素-6 和增加抗氧化活性酶的释放降低胰腺组织的损伤。Cikman 等^[19]研究表明,丁香酸具有减少氧化应激反应标志物和抗氧化的作用,从而对胰腺细胞起到保护作用。丁酸钠是具有组蛋白乙酰酶抑制电位的短链脂肪酸,Kanika 等^[20]也探究了其在急性胰腺炎中的作用,发现丁酸钠可减轻由 L-精氨酸诱导的急性胰腺炎的胰腺损伤和胰腺纤维化。越来越多的证据表明,PI3K/AKT 路径在炎症性疾病的发病机制中起着重要作用。Abliz 等^[21]的研究表明,湿曼青霉素能够通过阻止活性氧的产生和抑制 P38MAPK、NF- κ B 路径的激活,从而减轻重症胰腺炎大鼠的胰腺损伤,并且减轻了急性胰腺炎导致的甲状腺损伤。

5 抗氧化应激反应对胰腺炎中肝损伤的作用

氧化应激反应可能与肝毒性相关^[22]。Vlasov 等^[23]表明,雷马素明显预防了功能性肝衰竭和内环境紊乱的出现,同时也证实了药物的护肝作用主要是基于其降低氧化应激反应、抑制过度的磷脂酶活性和减轻缺氧症状的能力。Lv 等^[24]研究表明,沙利度胺可以通过减弱氧化应激反应来减轻急性胰腺炎相关的肝损伤。BakIr 等^[25]研究发现,充足的香芹酚能够降低胰腺炎中脂质氧化水平和 8-羟基脱氧鸟苷水平,在香芹酚组中肝脏的超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶的活性均明显降低,丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶和乳酸脱氢酶的活性也降低,肝脏的坏死、变形和炎症水平均明显减轻,证实香芹酚可以通过抗氧化应激反应治疗由急性胰腺炎导致的肝功能异常。西罗莫司能够通过抑制肝星状细胞的活性降低肝纤维化,Ozturk 等^[26]发现,西罗莫司能够防止胰腺炎细胞凋亡,但并没有减少胰腺的纤维化程度。Fuda 等^[27]对 3,5-二羟基-4-甲氧基苯基醇的护肝作用进行了研究,得出其是一种有效的抗氧化剂,能够抑制肝细胞凋零和坏死,降低氧化应激反应,起到保护肝细胞的作用。Singh 等^[28]研究显示,经 α 香树脂醇处理的大鼠肝脏氧化应激反应与正常大鼠的情况一致,肝脏切片检查进一步证实了 α 香树脂醇对肝脏的调节能力与标准治疗药物相近,表明 α 香树脂醇可以通过对活性氧选择性抑制,作为抗氧化剂以达到抗肝脏氧化应激反应的作用。

综上所述,氧化应激反应在急性胰腺炎中起到重要的作用,氧化作用与抗氧化作用的失衡能够加重急性胰腺炎,而抗氧化应激反应相关治疗能够明显减轻急性胰腺炎中的胰腺损伤及其相关的其他脏器损伤。

参考文献

[1] 冉茂良,高环,尹杰,等.氧化应激与 DNA 损伤[J].动物

- 营养学报, 2013, 25(10): 2238-2245.
- [2] Ye ZW, Zhang J, Townsend DM, et al. Oxidative stress, redox regulation and diseases of cellular differentiation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850(8): 1607-1621.
- [3] Cunningham GM, Roman MG, Flores LC, et al. The paradoxical role of thioredoxin on oxidative stress and aging [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2015, 576: 32-38.
- [4] Nazari A, Sadr SS, Faghihi M, et al. Vasopressin attenuates ischemia-reperfusion injury via reduction of oxidative stress and inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening in rat hearts [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 760: 96-102.
- [5] Guzmán-Guillén R, Prieto Ortega AI, Martín-Caméan A, et al. Beneficial effects of vitamin E supplementation against the oxidative stress on *Cylindrospermopsis*-exposed tilapia (*Oreochromis niloticus*) [J]. *Toxicol*, 2015, 104: 34-42.
- [6] Sahoo BK, Zaidi AH, Gupta P, et al. A natural xanthone increases catalase activity but decreases NF- κ B and lipid peroxidation in U-937 and HepG2 cell lines [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 764: 520-528.
- [7] Xu BL, Zhang GJ, Ji YB. Active components alignment of Gegenqinlian decoction protects ulcerative colitis by attenuating inflammatory and oxidative stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 162: 253-260.
- [8] 李梅, 金晶, 李佳, 等. 五味子乙素激活 Nrf2/ARE 通路对顺铂致 HK-2 细胞氧化应激损伤的保护作用 [J]. *药学报*, 2012, 47(11): 1434-1439.
- [9] Dur A, Kocaman O, Koçiyigit A, et al. Oxidative status and lymphocyte DNA damage in patients with acute pancreatitis and its relationship with severity of acute pancreatitis [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2016, 27(1): 68-72.
- [10] Yu JH, Kim H. Oxidative stress and inflammatory signaling in cerulein pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(46): 17324-17329.
- [11] Zhang LP, Kline RH, Deevska G, et al. Alcohol and high fat induced chronic pancreatitis: TRPV4 antagonist reduces hypersensitivity [J]. *Neuroscience*, 2015, 311: 166-179.
- [12] Baser H, Can U, Karasoy D, et al. Evaluation of oxidant/anti-oxidants status in patients with mild acute -pancreatitis [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2016, 79(1): 23-28.
- [13] Robles L, Vaziri ND, Li S, et al. Synthetic triterpenoid RTA dh404 (CDDO-dhTFFEA) ameliorates acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2016, 45(5): 720-729.
- [14] Rustagi T, Njei B. Antioxidant therapy for pain reduction in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Pancreas*, 2015, 44(5): 812-818.
- [15] Shafik NM, Abou-Fard GM. Ameliorative effects of curcumin on fibrinogen-like protein-2 gene expression, Some oxido-inflammatory and apoptotic markers in a rat model of L-arginine-induced acute pancreatitis [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2016, 30(6): 302-308.
- [16] Marciniak A, Walczyna B, Rajtar G, et al. Tempol, a membrane-permeable radical scavenger, exhibits anti-inflammatory and cardioprotective effects in the cerulein-induced pancreatitis rat model [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 4139851.
- [17] Han B, Zhou H, Jia G, et al. MAPKs and Hsc70 are critical to the protective effect of molecular Hydrogen during the early phase of acute pancreatitis [J]. *FEBS J*, 2016, 283(4): 738-756.
- [18] Al-Malki AL. Suppression of acute pancreatitis by L-lysine in mice [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 193.
- [19] Cikman O, Soylemez O, Ozkan OF, et al. Antioxidant activity of syringic acid prevents oxidative stress in L-arginine-Induced acute pancreatitis: an experimental study on rats [J]. *Int Surg*, 2015, 100(5): 891-896.
- [20] Kanika G, Khan S, Jena G. Sodium butyrate ameliorates L-arginine-induced pancreatitis and associated fibrosis in wistar rat; role of inflammation and nitrosative stress [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2015, 29(8): 349-359.
- [21] Abliz A, Deng WH, Sun RZ, et al. Wortmannin, PI3K/Akt signaling pathway inhibitor, attenuates thyroid injury associated with severe acute pancreatitis in rats [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 13821-13833.
- [22] Maksymiv IV, Husak VV, Mosiichuk NM, et al. Hepatotoxicity of herbicide Sencor in goldfish may result from induction of mild oxidative stress [J]. *Pestic Biochem Physiol*, 2015, 122: 67-75.
- [23] Vlasov AP, Muratova TA, Rubtsov OY, et al. Remaxol in correction of functional hepatic failure in patients with acute biliary pancreatitis [J]. *Antibiot Khimioter*, 2015, 60(5/6): 12-15.
- [24] Lv P, Fan LJ, Li HY, et al. Protective effect of Thalidomide on liver injury in rats with acute pancreatitis via inhibition of oxidative stress [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2015, 45(5): 508-514.
- [25] Bakır M, Geyikoglu F, Colak S, et al. The carvacrol ameliorates acute pancreatitis-induced liver injury via antioxidant response [J]. *Cytotechnology*, 2016, 68(4): 1131-1146.
- [26] Ozturk K, Tasci I, Yasar M, et al. Effects of rapamycin treatment on pancreatic fibrosis, cellular apoptosis and oxidative stress in experimental chronic pancreatitis model [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2015, 78(1): 3-7.
- [27] Fuda H, Watanabe M, Hui SP, et al. Anti-apoptotic effects of novel phenolic antioxidant isolated from the Pacific oyster (*Crassostrea gigas*) on cultured human hepatocytes under oxidative stress [J]. *Food Chem*, 2015, 176: 226-233.
- [28] Singh D, Arya PV, Sharma A, et al. Modulatory potential of α -amyrin against hepatic oxidative stress through antioxidant status in Wistar albino rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 161: 186-193.