

一氧化碳及一氧化碳释放分子对急性胰腺炎治疗的研究进展

陈志男, 侯利民[△], 周昊昕, 唐树桡, 马静, 蓬劲 综述, 张晓川, 苏维宏 审校(哈尔滨医科大学附属第一医院急诊外科 150001)

【关键词】 一氧化碳; 一氧化碳释放分子; 急性胰腺炎; 炎性因子

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.19.064 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)19-2963-02

急性胰腺炎是较为常见的急腹症,其以发病急、进展快、病情重、病死率高为特点,易诱发全身炎症反应综合征(SIRS),继而引起多器官功能障碍综合征(MODS)。随着现代人们生活条件的日渐优越,急性胰腺炎的发病率亦显著增长,研究表明可引起急性胰腺炎的诱因约有 17 项之多,其中胆石症、饮酒及暴饮暴食是最主要的诱因^[1],但其发病机制尚未明确,故近几年来,对于急性胰腺炎发病机制及治疗的研究也成为较热门的话题。

1 急性胰腺炎与炎性细胞因子

近几年来,对于胰腺炎的发病机制已经发展到全球范围的深入研究^[2],许多理论学说的提出都解释了急性胰腺炎的潜在发病机制,如胰腺自身消化理论、胆石迁移理论、酶激活理论、白细胞过度激活理论、氧化应激理论等^[3],都是当今重要的理论,但这些理论都是有争议的,因为急性胰腺炎的发病机制十分复杂,没有哪一种学说能够完全阐明其发病机制。

研究表明,急性胰腺炎的严重程度与初期的炎性因子释放密切相关,急性胰腺炎初期腺泡细胞中的胰酶被异常激活,对胰腺自身局部造成损伤,同时刺激腺泡细胞及白细胞炎性的因子释放,炎性因子与异常激活的胰酶进入循环,过度激活免疫细胞,并释放大量的细胞因子^[4],这些炎性因子可分为促炎性因子和抗炎因子两大类,其中前者主要包括白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α),后者有 IL-2、IL-4、IL-10、IL-12^[5]。促炎性因子 TNF- α 是由侵及胰腺的巨噬细胞产生,是急性胰腺炎病程中出现最早的免疫调节物, Norman 等^[6]通过实验研究,在成功建立大鼠重症急性胰腺炎模型后 30 min 就发现胰腺组织中 TNF- α 的 mRNA 高水平表达。TNF- α 作为炎性连锁反应的始动因子,一方面诱导激活了 IL-1、IL-6 及 IL-8 等多种炎性因子,另一方面被诱导的炎性因子反作用于巨噬细胞,使得 TNF- α 的分泌再次增加,形成的炎性因子的“瀑布级联反应”,从而对胰腺以及以外的重要脏器造成严重的损伤。IL-1 在正常的胰腺细胞中仅有少量的表达,但在重症急性胰腺炎的过程中却迅速产生,它同样是来源于浸润胰腺的巨噬细胞。IL-1 因编码的基因不同存在 IL-1 α 、IL-1 β 两种形式,其中 IL-1 β 是在 IL-1 β 转换酶(ICE)的作用下在受损的胰腺组织中产生的,亦是重要的始动因子,可诱导 IL-6 及 TNF- α ,同时也刺激自身的分泌,能够促进白细胞向发生炎症的胰腺组织聚集并激活中性粒细胞,在重症急性胰腺炎发展至全身多器官功能衰竭的过程中起到重要的作用。IL-6 在重症急性胰腺炎由 IL-1 和 TNF- α 刺激产生,参与急性期的炎性反应,对

反应起到调节作用,主要功能是促进 B 细胞的分化成熟和 C 反应蛋白(CRP)的生成,在血液中容易被检测到,是评价急性胰腺炎早期严重程度的最佳指标。IL-10 是一种广泛作用的抗炎因子,其主要来源于 Th2 细胞, B 细胞、单核细胞与肥大细胞也可产生,重症急性胰腺炎中 IL-10 的主要作用是能够抑制单核-巨噬细胞系统,从而抑制促炎性因子的释放,对炎性反应产生拮抗作用,对于重症急性胰腺炎的治疗及预后判断有着重要的作用, Han 等^[7]的研究表明,急性胰腺炎的严重程度可由血清中 IL-10 的浓度反映出,早期预测急性胰腺炎的严重程度, IL-10 起到了重要的作用。急性胰腺炎的早期两大死亡高峰发生在氧化应激反应与白细胞过度激活时,以上所述的细胞因子在急性胰腺炎发病过程中都起到了较为重要的作用,细胞因子及炎性介质之前密切相关形成网络,级联形成相互促进的反应,抑制了氧化应激与白细胞的过度激活,大量的研究表明,对其中的一种或多种因子进行控制,将会阻断反应的某个或多个环节,防止炎性反应的发展与进一步的加重,有助于早期控制病死率,所以从炎性因子及介质入手治疗急性胰腺炎目前也是较为主流的策略。

2 一氧化碳的抗炎作用

一氧化碳(CO)早在 17 世纪中叶被人们发现,因为其能和氧竞争性的与血液中的血红蛋白结合且其结合后难以分解,所以多年来 CO 一直作为一种毒性气体存在,上个世纪 60 年代, Coburn 等发现人体能够自行产生内源性 CO,直到 1991 年, Marks 等^[8]发现 CO 在生物体内参与多种生理反应,人们才摒弃了对一氧化碳的传统思维,开展大量关于 CO 生物学用途的研究,就这几年的研究重点表明,CO 作为继 NO 的第二代气体信号分子参与机体的扩张血管、抗增殖、抗凋亡和抗炎作用的研究是业内较为关注的方向,特别是 CO 在慢性炎症肠病、脓毒症、急性胰腺炎等炎性疾病治疗中的应用。

许多研究表明,CO 是一种抗炎物质,由血红素加氧酶(HO)催化生成并与其共同作用于多种免疫细胞参与炎性反应。HO,存在于生物体内的一类特殊的酶体系,能够使血红素分解生成胆绿素、游离的铁离子和 CO,该套体系作为内源性 CO 的生成途径被人们通过大量的实验研究所验证。HO 主要分为 HO-1、HO-2、HO-3 三种亚型,HO-1 大部分存在于肝脏、脾脏、骨髓细胞内,为血红素分解反应的主要限速酶,当收到外界刺激时,其表达数量明显增加,形成了一种细胞保护机制。Sato 等^[9]的研究认为,当机体发生炎性反应时,HO-1 受到刺激而瞬间大量表达,加快了血红素的分解,大量的内源

[△] 通讯作者, E-mail: houlimin1969@163.com。

性 CO 生成,与 HO-1 共同提高了抗炎因子的表达^[10-11],从而起到了抗炎的作用。

Piantadosi 等^[11]认为,在脓毒血症中增加 CO 与 HO-1 的表达能够抑制炎症反应,在小鼠肝脏实验中也发现,线粒体生物合成的激活与 IL-10 和 IL-1 α 的表达增加可能是这个现象潜在的机制。Chung 等^[12]认为,CO 可通过抑制蛋白酶 R 样内质网激酶(PERK)的 C 反应蛋白通道活性来减轻内质网压力;这两项研究包含了急性胰腺炎发病的关键点,所以同样阐述了 CO 在急性胰腺炎中也扮演着一定的角色。近年来大量研究证实,在急性胰腺炎中,CO 对其病情的缓解也起着显著地作用,有研究表明 CO 能够显著的减轻胰腺组织的水肿、炎症细胞的浸润和腺泡细胞的坏死;急性胰腺炎时存在一种能够转导氧化应激和炎症信号通路的酶:有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK),炎症因子如 TNF- α 、与 IL-1 β 的释放同样需要 MAPK 通路,CO 通过与 MAPK 的靶向结合,抑制了此通路,减少炎症因子 TNF- α 、与 IL-1 β 的释放^[13];同时 CO 与 MAPK 的结合还显著地提高了抗炎因子 IL-10 的表达,通过抑制 NF- κ B 通路的激活,从而控制炎症反应,减轻胰腺炎的病变,提高了生存率;与此同时,肺组织细胞因子诱导中性粒细胞趋化因子及细胞间黏附分子 1(ICAM-1)的 mRNA 的表达也由 CO 控制而下调,显著地减轻了肺组织中性粒细胞的浸润,进而对重症急性胰腺炎的肺损伤起到了保护作用。

3 一氧化碳释放分子(CORMs)与急性胰腺炎

就目前的研究趋势来看,对于 CO 的生物学作用的研究还是广受关注的,但在研究 CO 的病理生理功能时遇到了一些困难,在实验中内源性的 CO 量难以调控,直接应用 CO 气体会导致机体氧气运输与传送障碍,同时也很难控制量效关系。研究显示,外源性给予 CO 能够模拟内源性 CO 在体内产生的病理生理过程,Motterlini 等^[14]发现一种能够释放 CO 的过渡金属羰基化合物——CORMs,可通过溶解后不经机体代谢而直接作用于靶点组织释放 CO 发挥生理作用,而且对于 CO 的精确用量也较容易控制,在一定的生理剂量范围内不增加碳氧血红蛋白(HbCO)的浓度,这种 CO 供体的研制使得对 CO 生物学作用的深入研究变为可能,发展至今 CORMs 可分为五代,分别是 CORM-1、CORM-2、CORM-3、CORM-F、CORM-A1 及其衍生物^[15]。

许多研究表明,CORMs 具有抗炎作用,不仅仅因为其提供的 CO 参与的炎症反应,其本身如 CORM-2 及 CORM-3 同样可通过增强内源性的 HO 的活性和 HO-1 的表达抑制 LPS 介导的小鼠巨细胞炎症反应。特别是 CORM-2,其分子式为 $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_2]_2$,即以 Ru 为金属中心的羰基化合物,易溶解于有机溶剂中,在机体内溶解释放 CO^[16],可抑制促炎症细胞因子 IL-1 β 诱导所产生的 TNF- α ,同时增强 IL-1 受体拮抗剂的产生,能够调节骨关节炎软骨细胞炎症反应^[16];在烧伤小鼠的体内实验中发现 CORM-2 可减轻肾组织白细胞的浸润,增强 HO-1 的表达,抑制核因子(NF)- κ B 的激活和 ICAM-1 的表达,从而控制严重创伤后的全身炎症反应^[17]。鉴于 CORM-2 对多种炎症因子的关键性作用,Sun 等^[18]通过应用牛黄胆酸钠诱导的大鼠胰腺炎模型来实验性的验证了 CORM-2 在急性胰腺炎中的抗炎作用,从其实验结果得知 CORM-2 在急性胰腺炎中降低了过氧化物酶(MPO)及 NF- κ B 的激活,抑制了 TNF- α 与 IL-1 β 的 mRNA 的表达,激活并促进了抗炎因子

IL-10 的表达,从而影响了急性胰腺炎的炎症反应的进程^[19]。MPO 的活性降低还代表了中性粒细胞在炎症组织中的聚集数量减少,实验组相比对照组肺组中的 MPO 活性降低也就说明了 CORM-2 在重症急性胰腺炎早期的肺损伤中也起到了一定的作用^[20]。综合各项结果表明 CORM 不仅促进内源性 CO 的生成而且对各种炎症因子也有着调节作用,显著减轻了急性胰腺炎的严重程度。

4 小 结

在近几十年内,CORMs 的发现与研究取得了不错的成果,CORMs 作为一种便捷提供外源性 CO 的供体,为 CO 的生物学作用的深入研究提供了良好的条件,促进了 CO 研究领域的发展进步。综合本文对急性胰腺炎的治疗研究进展的整合,一氧化碳释放分子在治疗急性胰腺炎的研究中仍属于一个较新的领域,目前对其的研究也处于发展阶段,对 CORMs 的多种抗炎机制仍不明确,但就研究结果来讲,CORMs 的作用却是毋庸置疑的,所以一氧化碳释放分子对于急性胰腺炎的治疗研究是必要且重要的,不久的将来,CORMs 有可能会成治疗急性胰腺炎的一种崭新的方案。

参考文献

- [1] Spanier BWM, Dijkgraaf MGW, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2008, 22(1): 45-63.
- [2] Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, et al. Acute pancreatitis: bench to the bedside[J]. Gastroenterology, 2007, 132(3): 1127-1151.
- [3] Wang GJ, Gao CF, Wei D, et al. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(12): 1427-1430.
- [4] 庄岩, 杨尹默, 王维民, 等. 急性胰腺炎鼠白细胞介素(IL) 1 β 、IL-18、肿瘤坏死因子 α 、IL-1 β 转化酶的表达[J]. 中华实验外科杂志, 2005, 22(1): 71-72.
- [5] 张喜平, 陈轶欣, 章丽芳. 急性胰腺炎与细胞因子[J]. 医学研究杂志, 2007, 36(10): 74-77.
- [6] Norman JG, Fink GW, Franz MG. Acute pancreatitis induces intrapancreatic tumor necrosis factor gene expression[J]. Arch Surg, 1995, 130(9): 966-970.
- [7] Han XC, Zhang YC, Wang Y, et al. Clinical evaluation of serum interleukin 10 in patients with acute pancreatitis [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2003, 2(1): 135-138.
- [8] Marks GS, Brien JF, Nakatsu K, et al. Does carbon monoxide have a physiological function? [J]. Trends Pharmacol Sci, 1991, 12(5): 185-188.
- [9] Sato H, Siow RCM, Bartlett S, et al. Expression of stress proteins heme oxygenase-1 and-2 in acute pancreatitis and pancreatic islet β TC3 and acinar AR42J cells[J]. FEBS Lett, 1997, 405(2): 219-223.
- [10] Sheikh SZ, Hegazi RA, Kobayashi T, et al. An anti-inflammatory role for carbon monoxide and heme oxygenase-1 in chronic Th2-mediated murine colitis[J]. J Immunol, 2011, 186(9): 5506-5513.