

· 综 述 ·

NF- κ B 与重症急性胰腺炎*刘 静^{1#}, 彭 兰²综述, 王 东^{2 Δ} 审校

(1. 泸州医学院, 四川泸州 646000; 2. 四川省绵阳市中心医院 621000)

关键词: 核因子 κ B; 重症; 胰腺炎

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.06.036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)06-0605-04

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是指急性胰腺炎(AP)伴有脏器功能障碍或衰竭或出现胰性坏死、脓肿、假囊肿等局部并发症,或两者兼有。SAP是普外科的常见危急重症,其病情凶险,发病急,并发症多,病死率高。SAP的发病机制包括胰腺自身消化学说、炎性介质的作用、肠道细菌易位学说、细胞凋亡学说、胰腺腺泡内钙超载学说、高脂血症等。伴随着医学的发展进步,近年来对SAP发病机制认识的不断深入,核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)也成为SAP机制研究的焦点。

1 NF- κ B 转录因子家族

Sen 和 Baltimore^[1] 1986 首先从 B 淋巴细胞核中检出 NF- κ B, 由于其能够与免疫球蛋白 κ 轻链基因增强子的 β 位点结合, 调控 κ 轻链转录, 故命名为 NF- κ B。目前发现, 在哺乳动物有 5 种能与 DNA 结合的不同的 NF- κ B 亚单位, 它们都有一个约 300 个氨基酸组成的氨基末端的共同序列——Rel 同源区(rel homology domain, RHD); 它对于 DNA 结合、二聚体的形成、NF- κ B 核转移以及抑制蛋白(I κ B)相互作用具有非常重要的作用。根据 C 末端序列的不同在脊椎动物又可分为两大组: 第 1 组家族成员包括 P65(RelA)、c-Rel 和 Relb; 具有 C 末端的转录活化区和直接激活目的基因转录的功能。另外一组家族成员包括 P50 和 P52, 它们是由大量的前体蛋白(分别是 P105 和 P100)裂解而产生, 也许和共翻译或者翻译后修饰相关。当 P105 降解合成 P50 时, P100 起着调节的作用。整个过程导致 C-末端的移动, 锚蛋白重复序列的降解, 最终产生 P50 和 P52。P50 和 P52 亚基缺乏转录活性, 但能同 P65、c-Rel 和 RelB 形成具有转录活性的异二聚体。当复合物形成 P50/P50 或者 P52/P52 同二聚体时则可以抑制转录。另外一方面, 复合物 P52 和协同激活蛋白 Bcl-3 可以激活转录。P65/P50 异二聚体是含量最丰富、也是 NF- κ B 最经典的活化形式^[2-4]。

2 NF- κ B 激活途径

NF- κ B 的激活途径包括经典途径和非经典途径, 都参与调节细胞的生存与死亡^[5], 而且现在发现与致癌有关^[6-7]。两条途径的活化依赖于 I κ B 激酶(IKK)复合物诱导的 I κ B 抑制蛋白(I κ Bs 和 P100)的磷酸化。许多不同的刺激物都可以激活 NF- κ B 通路^[8]。I κ B 的磷酸化主要依赖于 IKKs。IKK 复合物包括激酶 IKK α 、IKK β 及调节蛋白 IKKg/NEMO 蛋白(NF- κ B 必要调节蛋白; NF- κ B essential modifier, NEMO) 3 个部分。在 NF- κ B 活化的途径中 IKK β 是关键性的激酶。所有 IKK 亚基其的功能各异, IKKg/NEMO 其本身并不具有激酶活性, 但在 NF- κ B 的活化中也是关键的辅助蛋白, 具有调节亚基的

作用。

2.1 经典途径 该途径主要依赖于 IKK α 、IKK β 激活, I κ B α 磷酸化也有 I κ B β 和 I κ B ϵ , I κ B ϵ 主要存在于未刺激细胞的细胞质和参与刺激诱导的降解和再合成^[9-10]。包括一定的 TNF- α 家族成员、IL-1、TLR 配体^[11-14] 等各种炎症刺激物刺激后, IKK 复合物磷酸化 I κ B 分子导致了其被蛋白酶体的降解^[15]。此途径主要形成 P50:RelA 和 P50:c-Rel 二聚体, 他们移位至细胞核并活化转录各种靶基因^[16-17]。经典途径的活化主要是在细胞生存方面的调控和在许多炎症反应的条件下和促炎因子暴露时在免疫调节和调控凋亡等^[18-19]。

在静止细胞, NF- κ B 二聚体与抑制蛋白 I κ B 结合在一起覆盖 P50 蛋白的核定位信号, NF- κ B 以无活性的形式存在于细胞质。因此, NF- κ B 要进入细胞核必须首先要与 I κ B 蛋白解离。许多活化因素都可以导致 I κ B 的降解和 NF- κ B 的激活, 包括 TNF- α 、IL-1、T 细胞协同刺激分子、脂多糖(LPS)、氧化剂、紫外线等。上述诱导剂通过激活一个或几个信号转导途径, 导致蛋白激酶的活化, 而后在 I κ B 激酶的作用下, I κ B 氨基末端丝氨酸残基(Ser32 和 Ser36)磷酸化, 赖氨酸残基发生迅速泛素化(Lys21, Lys22), 泛素化的 I κ B α 为细胞质中 26S 蛋白酶体降解失活, 并从 NF- κ B/I κ B 复合体中释放出来暴露出核定位序列(NLS), NF- κ B 活化并核移位, 与核内含有 κ B 序列的靶基因的启动子结合, 介导这些靶基因的转录和表达。全过程中 I κ B 的磷酸化是 NF- κ B 途径调节中的关键一步。研究表明已知哺乳动物中 I κ B 的一大基因家族成员有 7 种, 即 I κ B α 、I κ B β 、I κ B ϵ 、I κ B γ 、Bcl-3、p100 和 P105 前体蛋白。然而最重要的是 I κ B α 和 I κ B β , 所有的 I κ B 亚基都有共有的锚蛋白重复序列结构, 该结构对于其停留在细胞质具有十分重要的意义。

2.2 NF- κ B 活化的非经典途径 除此经典途径外, 证实有一条独立的 I κ B 非经典途径, 这条途径主要在控制发育和次级淋巴器官的功能和维持恶性肿瘤的表现型方面发挥作用^[20]。该途径由 TNF 受体的超家族成员包括 BAFF、CD40 配体或受体活化的 NF- κ B 配体(RANKL)和通过其他蛋白酶体依赖机制的淋巴毒素 B(LTB), 依赖于 IKK α 和上游激酶(NIK), 导致具有抑制作用的 RelB、P100 二聚体依赖于蛋白酶体的处理后, 引起 RelB、P52 的核转录及 DNA 结合^[11]。最终也是引起和 P50/RelB 二聚体一样的 P52/RelB 的释放。P52:RelB 二聚体对不同的 κ B 结合位点都有很高的亲和力^[19]。这条途径诱导 IKK α 羧基末端的磷酸化-P100-RelB 复合物活化、降解, 导致 P52/RelB 的释放而不依赖于 IKK β 和 IKKg。

2.3 NF- κ B 转录激活的调节 体内 NF- κ B 的活化过程调控

* 基金项目: 四川省卫生计生厅科研基金资助项目(090247)。[#] 泸州医学院 2009 级普外科硕士研究生。 Δ 通讯作者, E-mail:myszxyy@yahoo.cn。

主要包括两条途径

2.3.1 经细胞外的正反馈途径 NF- κ B 活化后,可使 TNF- α 和 IL-1 的基因转录增强,最终导致 TNF- α 和 IL-1 β 表达和释放增多,增多的 TNF- α 和 IL-1 β 再次反馈激活 NF- κ B;导致炎症介质的生成形成正反馈激活。

2.3.2 经细胞内、外的负反馈途径 在细胞内,NF- κ B 活化后,在启动炎症介质基因转录的同时,由于抑制蛋白基因的启动子也含有 NF- κ B 反应元件,故抑制蛋白如 I κ B α 、I κ B β 和 P105 抑制其活化的基因转录亦被上调,使 NF- κ B 停留在细胞质,降低了细胞核中 NF- κ B 的活性,从而终止炎症介质的生成;另外,NF- κ B 的活化同时也导致同源二聚体生成增多,与 NF- κ B 竞争性地结合 κ B 序列,从而间接抑制 NF- κ B 的活性,可减少炎症介质及黏附分子的表达;除此外,在多种类型的细胞中,NF- κ B 的活性也受到 Rel 家族成员 P65 磷酸化的调节。近年来发现 P65 亚基同样被多种乙酰化所调节,表示 NF- κ B 也接受更进一步水平的调节,即转录反应中的精细调节。NIK 缺陷的细胞虽然对 IL-1 和 TNF 的反应是正常的,但是对 LT-B 的反应却难以活化 NF- κ B 转录激活^[21]。

3 NF- κ B 在 SAP 中作用的研究进展

3.1 1997 年 Dunn 等^[22]首次发现 NF- κ B 的活化是 AP 发生中早期的重要事件,且 NF- κ B 多种激活途径可能参与了 SAP 重要的早期事件。后来有学者在雨蛙素诱导的 AP 模型中显示,在 30 min 内胰腺腺泡细胞即有 NF- κ B 的强烈表达,3~6 h 为第二高峰。因此,NF- κ B 的活化具有时间依赖性并呈动态变化。有动物实验研究表明 NF- κ B 可促使水肿型胰腺炎向坏死型胰腺炎转化^[23]。

目前认为 NF- κ B 的活化是 SAP 发生和发展的关键环节。大量研究证实,在 AP 的早期,胰腺内的 NF- κ B 被激活,诱导各种细胞因子、炎症介质如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、ICAM-1 和 PAF 等的大量表达,引起“级联瀑布反应”,而 TNF- α 、IL-1 β 的表达又通过正反馈调节进一步激活 NF- κ B,导致炎症信号进一步扩大,病情加重,使 SAP 从胰腺的局部病变迅速发展为全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),继而引起多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),以致成为死亡的主要原因^[23]。

胰弹性蛋白酶、羧肽酶 A、溶血磷脂酰胆碱等物质也可以直接活化单核/巨噬细胞内的 NF- κ B,而 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-12 等的基因启动子上都有 NF- κ B 的结合位点,其表达在基因水平上受到 NF- κ B 的调控;活化的 NF- κ B 与 DNA 特定的 κ B 位点结合,介导靶基因的转录与表达,从而调节细胞因子的释放。释放 TNF- α 、IL-1 等强 NF- κ B 激活物又激活 NF- κ B 上调 TNF- α 、IL-1 等的生成,形成正反馈并与其呈正相关。然而 NF- κ B 激活情况的变化趋势与淀粉酶等细胞内容物释放水平的变化趋势是一致的^[24]。TNF- α 在 SAP 中最早升高且在整个病程中众多细胞因子中起着主导作用。有报道证实,当 TNF 浓度大于或等于 10~8 μ g/mL 时,TNF 的量超过其配体数量后,可作用于各种炎症细胞,促进其他细胞因子的产生,引起和放大“级联瀑布式效应”,进一步加重全身组织损伤^[25]。

SAP 时,局部微循环障碍、缺血再灌注、氧自由基积聚等亦可促使 NF- κ B 活化从而导致大量的细胞因子表达。反之,NF- κ B 活化后又加重胰腺的微循环障碍。NF- κ B 活化后炎症因子大量表达导致胰腺的血流量和流速锐减从而加重微循环的障碍,结果证实 NF- κ B 参与了胰腺微循环紊乱的发展。其

可能的机制为 NF- κ B 过度表达不仅增加炎症细胞过度分泌 NO,还引起平滑肌细胞功能紊乱和毛细血管病理性损害,内皮细胞受损,毛细血管通透性增加,促进血浆的渗出,胰腺的血流量和灌注降低,引起胰腺微循环紊乱。细菌内毒素、脂多糖、病毒蛋白等也可通过蛋白激酶途径活化 NF- κ B。NF- κ B 也可以调节促炎因子的基因启动子区域,对 DNA 结合活性调控而操纵基因转录。

3.2 NF- κ B 与胰腺炎细胞凋亡 近年来发现,SAP 与胰腺腺体细胞凋亡有关,生化和形态学检测 SAP 腺泡细胞模型时发现 SAP 主要以坏死为主,轻微的细胞凋亡。而急性水肿型胰腺炎主要以凋亡为主轻微的细胞坏死。因此可推断 SAP 时凋亡可能对腺泡细胞起着积极的作用,Baumgartner 等^[26]鉴定了胰腺腺体细胞两种独立的凋亡方式:(1)线粒体 Ca^{2+} 依赖的 Caspase-9 介导的经典途径,该途径作用迅速,在起初发挥作用;(2)溶酶体活化 Caspase-8 所介导的途径,该途径缓慢且为第一途径阻遏时所发挥作用。上述信息提示在 SAP 时通过改变细胞的死亡方式将有助于病情的缓解。

腺泡细胞通过凋亡的方式死亡来防止坏死的发生有降低 SAP 的严重程度或病情的蔓延,因此 NF- κ B 在一定程度上参与了抗凋亡的作用。NF- κ B 参与抗凋亡作用的机制有:(1)调控基因转录及蛋白表达,包括黏附因子、炎症介质等,而细胞因子的激活与胰腺细胞的凋亡具备一定的联系。Malleo 等^[27]发现,在 TNF- α 基因敲除或应用 TNF- α 抑制剂后,小鼠 AP 模型的促凋亡基因 Bax 和 FasL 的表达明显减少,而抗凋亡基因 Bcl-2 仍然处于高水平,这表明了细胞因子的变化可以影响细胞凋亡。(2)通过诱导 TNF- α 抑制胰腺细胞的凋亡,TNF- α 能抑制凋亡蛋白酶 Caspase-8 的活化,NF- κ B 通过对 Caspase-8 活化的操纵抑制胰腺细胞的凋亡^[28]。(3)NF- κ B 可通过调节凋亡相关基因而抑制凋亡^[29]。

3.3 NF- κ B 与胰外脏器损伤 SAP 时常 NF- κ B 活化大量炎症介质产生并随循环入血引起远离器官巨噬细胞和内皮细胞 NF- κ B 的活化,加速或者发生全身 MODS 的发展。其胰外脏器损伤的具体机制尚未完全阐明。

SAP 时急性肝损伤是常见的并发症^[30-32]。SAP 时肠道屏障功能的损坏、肠内菌群的失调迁移引起内毒素血症。一旦脂多糖经血循环入肝或者大量聚集,会通过细胞表面 TLR-4 受体结合而活化 NF- κ B 的转录表达,加重肝细胞的损伤。许多研究认为,肝细胞不仅是 SAP 损伤时的靶细胞,也是炎症反应时分泌细胞因子的效应细胞^[33]。血浆中高水平的 TNF- α 和 IL-6 导致肝脏 Kuffer 细胞 NF- κ B 的活化,结果导致 TNF- α 和 IL-6 的大量产生。

SAP 时,NF- κ B 活化后大量炎症介质的产生在 SAP 肾损伤中扮演了重要的角色。其主要的炎症介质有细胞因子、PLA₂、花生四烯酸代谢产物和 PAF 等。TNF- α 可以直接损伤胰腺导管和腺体细胞也可以直接作用于肾小球和肾小管的毛细血管引起肾小管缺血坏死;当产生的一定量的 TNF 超过 TNF 受体时,过量的 TNF 将进入血循环,引起中性粒细胞聚集和激活,释放细胞因子,引起级联反应,促进 SIRS 和加速肾损伤。持续存在的 TNF- α 可以增强内皮黏附分子的表达,使炎症细胞浸润于胰腺和肾组织,产生氧自由基、溶酶体释放等引起细胞代谢紊乱和肾损伤。细胞间黏附分子的启动子上有 NF- κ B 的结合位点。ICAM-1 介导白细胞和内皮细胞的黏附,在白细胞浸润中扮演了十分重要的作用。白细胞在组织中的浸润可以引起组织细胞核的损伤。由于 ICAM-1 启动子上

NF- κ B 结合位点的存在,在 SAP 时肾脏 NF- κ B 的激活可以促进 ICAM-1 的表达和使中性粒细胞和内皮细胞黏附,从而使中性粒细胞向炎症部位聚集。肾小球聚集的炎症细胞可以直接引起毒性效应和形态学的改变,细胞增殖,毛细血管的损伤和新月体形成。TNF- α 也可以激活细胞因子的级联反应,引起大量的炎症介质的释放进一步损伤肾小球^[34]。

新近报道发现,在 SAP 模型的复制时,早期就存在相对肾上腺功能不全,TNF- α 、IL-6、IL-1 可作用于肾上腺的血管内皮细胞,使其血栓调节蛋白活性下降,加重肾脏缺血和形成血栓,还使炎性细胞激活和 NO 与氧自由基释放,直接损伤肾、肾上腺组织,从而更易引起 SAP 以外脏器损伤导致更高的死亡率^[35]。

4 以 NF- κ B 为靶点的 SAP 相关治疗

通过对 NF- κ B 信号通路在 SAP 时机制的深入研究,为 SAP 的治疗提供了清晰的思路。研究较为清晰的以 NF- κ B 为靶点的治疗有干扰素 IFN、NBD 多肽、大黄素等。IFN- γ 可通过抑制 NF- κ B 活性来降低各种炎症因子的表达,从而减轻炎症反应和胰腺损伤。大黄素是中药大黄的主要有效成分,属蒽醌类衍生物,具有明显的抗炎、抗菌、抗肿瘤及免疫调节等作用。满晓华等^[36]的研究发现,大黄素能明显抑制 AP 大鼠的 NF- κ B 活性,并呈剂量依赖关系,且明显减轻胰腺损伤。提示大黄素对胰腺的保护作用至少与阻断 NF- κ B 的过度活化有关。NF- κ B 信号传导通路中,I κ B α 的磷酸化继而被 26s 蛋白酶体的降解是该通路活化的重要环节,以此作为通路抑制的切入点的研究将对改善 SAP 的症状和预后十分重要的意义。有报道证实,I κ B α 超级抑制剂 I κ B-SR 的丙氨酸取代丝氨酸,引起 Ser32 和 Ser36 突变,抑制磷酸化和 26S 蛋白酶体介导的 I κ B α 降解,从而抑制了 NF- κ B 的活性,但是同时也促进了细胞的凋亡,且与其浓度呈正相关^[37]。

最近,随着 NF- κ B 信号通路研究的不断深入,有关中药姜黄素对 NF- κ B 通路抑制的研究也取得了不少的进展。近年来有学者认为,姜黄有抑制 NF- κ B 的作用,是天然的蛋白酶体抑制剂^[38]。姜黄素是姜科植物姜黄的提取物,是一种多酚类物质,也是姜黄发挥药理作用最重要的活性成分,可抗炎、抗氧化、抗肿瘤等。有学者在肿瘤、肝损伤、溃疡性结肠炎等的研究中发现,姜黄素也有抑制 NF- κ B 活化的作用^[39-41]。姜黄素通过对 NF- κ B/I κ B 复合物的修饰和抑制 I κ B 的降解使 NF- κ B 以无活性的形式停留于细胞质,从而抑制 NF- κ B^[42]。姜黄素也干扰其与 DNA 的结合。在两种复制的大鼠 SAP 模型的实验中,姜黄素具有明显抑制 NF- κ B 和 AP-1 的作用,可抑制胰腺 TNF- α 和 iNOS mRNA 的翻译而减轻炎症。在雨蛙素和酒乙醇诱导的胰腺炎,姜黄素都有明显的抑制炎症介质缓解病情的作用,并在一定程度上改善淀粉酶、胰蛋白酶和炎细胞浸润的程度^[43]。

5 问题与展望

伴随着分子医学的问世,对于 SAP 的发病机制和治疗的研究取得了长足的进步。但是仍有不少难题摆在面前尚待深入研究。如 NF- κ B 抑制剂能否特异性地阻断信号通路,在 SAP 时 NF- κ B 信号通路的抑制是否具有治疗意义,是否 NF- κ B 的激活是 SAP 独立的机制之一等。因此,深入研究 SAP 时 NF- κ B 信号通路及调节机制以及与其他信号通路之间的对话和调节将为 SAP 的治疗提供新的方向。

参考文献:

[1] Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with

the immunoglobulin enhance sequences cell [J]. Cell, 1986,46(5):705-716.

- [2] Band V, Karin M. Is NF- κ B a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls[J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(6):33-40.
- [3] Lee CH, Jeon YT, Kim SH, et al. NF- κ B as a potential molecular target for cancer therapy[J]. Biofactors, 2007, 29(12):19-35.
- [4] Ghosh S, Hayden MS. New regulators of NF- κ B in inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(32):837-848.
- [5] Senftleben U, Karin M. The IKK/NF- κ B Pathway[J]. Crit Care Med, 2002, 30 Suppl 12:S18-26.
- [6] Keats JJ, Fonseca R, Chesi M, et al. Promiscuous mutations activate the noncanonical NF- κ B pathway in multiple myeloma[J]. Cancer Cell, 2007, 12(21):131-144.
- [7] Annunziata CM, Davis RE, Demchenko Y, et al. Frequent engagement of the classical and alternative NF- κ B pathway by diverse genetic abnormalities in multiple myeloma [J]. Cancer Cell, 2007, 12(33):115-130.
- [8] Bonizzi G, Karin M. The two NF- κ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity[J]. Trends Immunol, 2004, 25(8):280-288.
- [9] Senftleben U, Li ZW, Baud V, et al. IKK β is essential for protecting T cells from TNF α -induced apoptosis[J]. Immunity, 2001, 14(3):217-230.
- [10] Karin M, Lin A. NF- κ B at the crossroads of life and death [J]. Nat Immunol, 2002, 3(8):221-227.
- [11] Xiao G, Harhaj EW, Sun SC. NF- κ B-inducing kinase regulates the processing of NF- κ B2 p100[J]. Mol Cell, 2001, 7(22):401-409.
- [12] Desai A, Konda VR, Darland G, et al. META060 inhibits multiple kinases in the NF- κ B pathway and suppresses LPS-mediated inflammation in vitro and ex vivo [J]. Inflamm Res, 2009, 58(12):229-234.
- [13] Pindolia KR, Noth CJ, Xu YX, et al. IL-4 upregulates IL-1-induced chemokine gene expression in bone marrow stromal cells by enhancing NF- κ B activation[J]. Hematopathol Mol Hematol, 1996, 10(24):171-185.
- [14] Senftleben U, Cao Y, Xiao G. Activation by IKK α of a second, evolutionary conserved, NF- κ B signaling pathway[J]. Science, 2001, 293(5534):1495-1499.
- [15] Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF- κ B signaling[J]. Science, 2008, 132(22):344-362.
- [16] Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF- κ B puzzle [J]. Cell, 2002, 109 Suppl:S81-96.
- [17] Li ZW, Chu W, Hu Y, et al. The IKK β subunit of I κ B kinase (IKK) is essential for nuclear factor κ B activation and prevention of apoptosis[J]. J Exp Med, 1999(189):1839-1845.
- [18] Baud V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives [J]. Trends Cell Biol, 2001, 11(14):372-377.
- [19] Bonizzi G, Karin M. The two NF- κ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity[J]. Trends

- Immunol, 2004, 25(21): 280-288.
- [20] DeJardin E. The alternative NF- κ B pathway from biochemistry to biology: pitfalls and promises for future drug development[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(32): 1161-1179.
- [21] Susanne Bacher and M. Lienhard Schmitz. The NF- κ B pathway as a potential target for autoimmune disease therapy[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2004(10): 2827-2837.
- [22] Dunn JA, Li C, Ha T, et al. The Reapeutic Modification of Nuclear Factor- κ B binding Activity and Tumor Necrosis Factor-alpha Agene Expression during Actue Biliary Pancreatitis[J]. *Am Surg*, 1997, 63(12): 1036-1044.
- [23] 吴丽颖, 王兴鹏, Adler G. 核因子- κ B 促使水肿型胰腺炎向坏死型胰腺炎转化[J]. *中华急诊医学杂志*, 2004, 13(2): 82-84.
- [24] 周仙花, 毛伟星, 薄挽澜. 核因子 NF- κ B 在胰腺炎细胞模型中的实验研究[J]. *放射免疫学杂志*, 2010, 23(1): 66-67.
- [25] Zhang XP, Zhang L, Chen LJ, et al. Influence of dexamethasone on inflammatory mediators and NF-kappaB expression in multiple organs of rats with severe acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(2): 548-556.
- [26] Baumgartner HK, Gerasimenko JV, Thorne C, et al. Caspase-8-mediated apoptosis induced by oxidative stress is independent of the intrinsic pathway and dependent on cathepsins[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 293(15): G296-G307.
- [27] Malleo G, Mazzon E, Genovese T, et al. Etanercept attenuates the development of cerulein induced acute pancreatitis in mice; a comparison with TNF-alpha genetic deletion [J]. *Shock*, 2007, 27(9): 542-551.
- [28] 张喜平, 林谦. 急性胰腺炎时炎症介质与细胞凋亡关系的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13(21): 2773-2777.
- [29] 张桂信, 陈海龙, 官爱霞, 等. 胰腺腺泡细胞凋亡与急性胰腺炎及其治疗策略[J]. *世界华人消化杂志*, 2007, 15(10): 1115-1120.
- [30] Zhang XP, Zhang J, Song QL, et al. Mechanism of acute pancreatitis complicated with injury of intestinal mucosa barrier[J]. *J Zhejiang Univ Sci*, 2008, 8(12): 888-895.
- [31] Assimakopoulos SF, Scopa CD, Vagianos CE. Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 13(48): 6458-6464.
- [32] Wang KN, Xu M. TLR4, NF- κ B and acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 15(25): 2684-2689.
- [33] Zhang XP, Zhang L, Chen LJ, et al. Influence of dexamethasone on inflammatory mediators and NF- κ B expression in multiple organs of rats with severe acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(4): 548-556.
- [34] Zhang XP, Wang L, Zhou YF. The pathogenic mechanism of severe acute pancreatitis complicated with renal injury: a review of current knowledge[J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(12): 297-306.
- [35] Muller CA, McArthur N, Belyaev O, et al. The effect of synacthen on acute necrotizing pancreatitis in rats [J]. *Pancreas*, 2008, 37(4): 316-320.
- [36] 满晓华, 李兆申, 屠振兴, 等. 大黄素对急性胰腺炎大鼠胰腺核因子- κ B 活化的影响[J]. *中华消化杂志*, 2005, 25(10): 586-587.
- [37] Domingo-Domenech J, Pippa R, Trpia M, et al. Inactivation of NF-kappaB by proteasome inhibition contributes to increased apoptosis induced by histone deacetylase inhibitors in human breast cancer cells [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 112(1): 53-62.
- [38] Von Metzler I. Curcumin diminishes human osteoclastogenesis by inhibition of the signalosome-associated I kappaB kinase [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(21): 173-199.
- [39] Venkataranganna MV, Rafiq M, Gopumadhavan S. NCB202 (standardized Curcumin preparation) protects dinitrochlorobenzene₂ induced colitis through down-regulation of NF-kappa-B and iNOS [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(7): 1103-1107.
- [40] Thangapazham RL, Sharma A, Maheshwari RK. Multiple molecular targets in cancer chemoprevention by curcumin [J]. *AAPS J*, 2006, 8(3): E443-449.
- [41] Shapiro H, Ashkenazi M, Weizman N, et al. Curcumin ameliorates acute thioacetamide-induced hepatotoxicity [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(2): 358-366.
- [42] Isabelle A, Leclercq-Geoffrey C, Christine F, et al. Curcumin inhibits NF- κ B activation and reduces the severity of experimental steatohepatitis in mice [J]. *J Hepatol*, 2004, 238(41): 926-934.
- [43] Julie S, Jurenka MT. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of curcuma longa; a review of preclinical and clinical research [J]. *Altern Med Review*, 2009, 14(2): 141-153.

(收稿日期: 2011-03-28 修回日期: 2011-10-20)

《重庆医学》——中文核心期刊, 欢迎投稿, 欢迎订阅!