

细胞信号通路在 APALI 发病机制中的研究进展

冷波 综述, 李波 审校

(泸州医学院附属医院肝胆外科, 四川 泸州 646000)

【摘要】 重症急性胰腺炎(SAP)是急性胰腺炎的特殊类型,是临床上病情凶险、并发症多、病死率较高的危重急腹症。SAP 早期易引起全身炎症反应,并发多器官功能衰竭(MODS),其中以急性胰腺炎相关性肺损伤(APALI)最早发生。大量研究发现,胰酶、炎症细胞介质、细胞信号传导通路、氧化损伤、P 物质等参与其发病,其中细胞信号通路越来越受到人们的重视。本文就细胞信号通路在 APALI 发病机制中的研究进展做一综述。

【关键词】 急性胰腺炎相关性肺损伤;发病机制;细胞信号通路

【中图分类号】 R657.5¹ **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2014)04—0536—03

重症急性胰腺炎(Severe acute pancreatitis, SAP)是急性胰腺炎的特殊类型,是临床上病情凶险、并发症多、病死率较高的危重急腹症。SAP 早期易引起全身炎症反应,并发多器官功能衰竭(MODS),其中急性胰腺炎相关性肺损伤(Acute pancreatitis associated lung injury, APALI)最早发生。APALI 是指 SAP 时炎症介质、细胞因子大量释放经血循环等途径到达肺组织,导致肺内大量炎症细胞浸润、细胞信号通路过度激活,引起炎症介质级联放大反应,从而出现顽固性低氧血症,进而可能发展成为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。近年来许多研究表明细胞信号传导通路在 APALI 的发病中起着重要作用,本文就近年来细胞信号通路在 APALI 发病机制中的研究进展做一综述。

1 NF- κ B/I κ B 信号通路

核转录因子- κ B(NF- κ B)通路是细胞内最重要的信号传导通路之一,它通过转录调控靶基因来影响细胞生理发育过程,从而在机体多种生理病理过程中发挥重要作用^[1-4]。正常生理条件下 NF- κ B 与其抑制因子 I κ B 以复合体形式稳定结合,并以无活性状态存在于细胞胞浆中,当受到许多刺激物(如内毒素、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、生长因子及激素等活化信号)刺激时可被激活。I κ B α 是 NF- κ B 的主要抑制性调控蛋白,I κ B α 的磷酸化继而降解是 NF- κ B 活化的重要途径^[5]。SAP 时肺内大量炎症介质、细胞因子(IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等)的过度释放,引起 NF- κ B 诱导激酶活化,活化的诱导激酶使 I κ B 激酶活化,导致 I κ B α 磷酸化,破坏复合体的稳定结构,最终 I κ B α 脱落降解,NF- κ B 被激活移向细胞核内,调控靶基因使细胞因子(如 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等)以及黏附分子(ICAM-1)、消化酶等过度表达,进而加重肺组织炎症反应和组织损伤,从而导致 APALI 的发生。

2 JNK/SAPK 信号通路

c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的主要成员之一,因其与机体应激反应密切相关故也被称为应激激活蛋白激酶(SAPK),在许多应激刺激因素如细胞炎症因子(TNF- α 、IL-1)、生长因子、热休克、活性氧(ROS)、细胞表面受体等刺激下激活且活性增强。APALI 实际上是 SAP 全身炎症反应在肺脏器官的主要表现,炎症介质、细胞因子如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 等,在其发病过程中起着重要作用。实验表明在 SAP 早期,肺组织中 JNK 信号传导通路已被激活,从而使活化蛋白-1(Activating protein 1, AP-1)激活,活化的 AP-1 可使 IL-1 β 、TNF- α 、ICAM-1 表达上调,在 APALI 中起重要作用^[6]。肺组织中 TNF- α 、IL-1 β 等炎性细胞因子的表达上调,可加重肺组织的炎症反应及损伤,同时 ICAM-1 过度表达引起中性粒细胞在肺组织中的大量粘附,肺毛细血管内皮受损,血管通透性增高,导致大面积肺水肿、肺不张的形成,从而导致 APALI 的发生。

3 p38MAPK 信号通路

p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)是 MAPK 信号传导通路成员之一,在应激、炎症介质、细胞因子及各种受体等多种刺激因素的刺激下被激活,能够对机体炎症反应发挥重要的调节作用^[7]。SAP 时,肺组织中 p38MAPK 信号通路被激活,使 PMN 等炎症细胞过度激活在肺组织中大量浸润、聚集,上调 TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎性因子的表达逐步引起并加重肺炎症反应及损伤,同时活化的 p38MAPK 可激活下游的丝裂原和应激激活的蛋白激酶(MSK),通过 NF- κ B 途径,使 TNF- α 、IL-1 β 、细胞间黏附因子(ICAM-1)表达增强,加重肺组织炎症反应及损伤,最终导致 APALI 的发生。

水通道蛋白 1 (Aquaporin 1, AQP1) 是位于肺毛细血管内皮细胞膜上, 对调节肺毛细血管与肺间质之间水平衡起重要作用的蛋白^[8]。近来有研究发现, 在 APALI 发病过程中, 肺组织中 AQP1 mRNA 及其蛋白的表达水平均下调^[9], 提示 AQP1 可能参与了 APALI 过程。潘彩飞等^[10]的研究发现, p38 信号途径可调节 AQP4 蛋白的表达, 通过抑制 p38MAPK 的激活, 下调 AQP4 蛋白的表达, 可减轻细胞水肿。综上所述, p38MAPK 的激活促使 NF- κ B 的活化及炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 的过度释放是 SAP 致 ALI 的重要因素之一, 而 p38MAPK 的激活可能通过调节炎症因子的释放, 在转录水平调节肺组织中 AQP1 mRNA 及其蛋白的表达, 参与 APALI 发病过程中肺水肿的形成过程。

4 CAMP/PKA 信号通路

蛋白激酶 A (PKA) 是一种与环磷酸腺苷 (CAMP) 信号转导通路密切相关的蛋白激酶。蛋白激酶 A 的主要底物血管扩张刺激磷蛋白 (VASP), 在调节内皮细胞骨架蛋白的重构中起作用。PKA 通过调节 VASP 上丝氨酸的磷酸化/去磷酸化, 进而使其与细胞骨架肌动蛋白分离或结合, 从而控制该蛋白重构, 在炎症介质反应和血管损伤时增强血管内皮通透性, 这一调节过程能被 CAMP 的抑制剂抑制^[11-13]。SAP 时大量炎症介质释放, 细胞内抑制性鸟苷酸结合蛋白-2 (Gi2) 被激活, 作用于 CAMP-PKA 信号通路, 调节细胞内 PKA 活化及 CAMP 水平, 进而调控下游底物磷酸化/去磷酸化反应, 改变血管内皮细胞的通透性。这些发现可能提示 SAP 时, TNF- α 、IL-1 β 等大量炎症介质的释放, 可能激活了 CAMP/PKA 信号转导通路, 提高 VASP 磷酸化及表达水平, 引起肺毛细血管渗漏, 导致急性肺水肿形成, 可能参与了 SAP 并发急性肺损伤 (ALI) 的病理过程。

5 Janus 激酶 2/信号转导和转录激活子 (JAK2/STAT3) 信号通路

JAK2/STAT3 信号通路是多种炎症细胞因子信号共同转导通路之一, 可转导多种细胞因子的细胞内信号。研究发现多种细胞因子, 如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NF- κ B 等, 能够激活 JAK2, 进而活化下游 STAT^[14-15], 通过 JAK/STAT 途径, 在急性肺损伤 (ALI) 病理过程中发挥重要作用。SAP 发生时, 大量炎症介质及细胞因子释放, JAK2/STAT3 通路被激活, 激活后的 STAT3 转移至细胞核, 与目标靶基因上的特定调节序列结合, 诱导相应基因的表达, 使 IL-6 和 IL-18 表达上调, 可能是造成 SAP 肺损伤原因之一。

6 PI3K/PKB 信号通路

磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 是一种普遍存在于机体各种细胞中, 参与细胞各种生理活动的激酶。根据其亚单位结构不同分为 I、II、III 型。PI3K/PKB 信

号传导途径中最重要的是 I 型 PI3K, 在调控 ALI 炎症反应作用机制的研究中, 主要集中在 I 型 PI3K。蛋白激酶 B (PKB) 是 PI3K 主要的下游靶目标。

PI3K γ (PI3K 的亚型) 参与了 PMN 活化及氧自由基的产生, 在小鼠 ALI 模型中, Kuan 等^[16]发现 ALI 时支气管肺泡灌洗液中 PMN 数量及 O₂⁻ 的含量明显增多, 并且 O₂⁻ 的释放量与 PIP3 的生成量呈明显正相关; 应用 PI3K γ 抑制剂 SB203580 处理 PMN 后 PIP3 与 O₂⁻ 的产生明显减少。

PI3K 在调控 PMN 活化及炎症介质释放的过程中起重要的作用。在 LPS 诱导的小鼠 ALI 模型中, Reutershan 等^[17]观察到 PI3K γ (PI3K 的亚型) 缺陷型小鼠肺组织中 PMN 浸润程度及肺泡灌洗液 (BALF) 中 PMN 数量, 与正常野生型小鼠比较均明显减低。PI3K/PKB 通路激活后也有较强的抗凋亡作用, 因此抑制 PI3K 可以加速 PMNS 的凋亡, 从而减轻炎症反应。ALI 发病早期, 中性粒细胞 (PMN) 中的 PI3K/PKB 信号通路被激活, 活化的 PKB 可以通过增强 I κ B 的磷酸化, 调节 NF- κ B 信号通路激活增强, 同时 PKB 也可被 NF- κ B 调节, 形成正反馈作用。NF- κ B 被活化后, 可促使大量的促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 等的释放, 从而进一步加重肺损伤。

蛋白酶激活受体-2 (PAR2) 是一种在呼吸道上皮细胞中广泛表达, 可被凝血因子 (VIIA、XA)、胰蛋白酶等激活的受体。Moriyuki 等^[18]研究发现肺泡上皮细胞中激活的 PAR2 可以通过 PI3K/PKB 信号通路上调 NF- κ B 的表达, 引起环氧酶 2 (COX-2)、前列腺素 2 (PGE2) 等促炎性细胞因子的释放, 导致肺泡上皮损伤, 同时发现 PI3K/PKB 抑制剂 LY294002 能够阻断这种调节作用。由此推断 SAP 发病时, 大量胰蛋白酶经血液循环到达肺部从而激活 PAR2, 并通过 PI3K/PKB 通路介导炎症反应从而直接损伤肺泡上皮细胞。

综上所述, 有多条细胞信号传导通路参与了 APALI 发病过程。但是, 目前的研究大多都集中在其中某一条通路上, 而他们之间是否存在潜在相互联系以及相互交汇作用机制的研究较少。若能进一步明确上述通路间相互的交汇作用, 加以调控, 有望能为 APALI 的防治提供新的思路 and 手段。

参考文献

- [1] Ghosh S, Hayden MS. Celebrating 25 years of NF-kappa B research [J]. Immunol Rev, 2012, 246(1): 5-13.
- [2] Warren R, Beck S. Celebrating 25 years of service to oncologists [J]. Oncology (Williston Park), 2011, 25(5): 394.
- [3] Razani B, Reichardt AD, Cheng G. Non-cononical NF-kappa B signaling activation and regulation principles and perspectives [J]. Immunol Rev, 2011, 244(1): 44-54.
- [4] Gordon JW, Shaw JA, Kirshenbaum LA. Multiple facets of NF-kappa B in the heart to be or not to NF-kappa B [J]. Circ Res, 2011, 108(9): 1122-1132.

心肌桥研究的新进展

张惠琼¹ 综述,曾焯炫²,黄银辉³ 审校

(1.中国人民解放军第 180 医院神经内科,福建 泉州 362000;

2.龙岩市第二医院心内科,福建 龙岩 364000;

3.晋江市医院神经内科,福建 晋江 362000)

【摘要】 心肌桥是指冠脉某一段或其分支的某一段走行于心肌纤维中,该心肌纤维束称为心肌桥。心肌桥被认为是一种良性病变,可能引起急性冠脉综合征、严重的心律失常甚至猝死。本文主要揭示了心肌桥的解剖学特点和病理生理过程。

【关键词】 心肌桥;动脉粥样硬化;病理生理学;治疗

【中图分类号】 R543.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2014)04-0538-03

心肌桥是指冠脉某一段或其分支的某一段走行于心肌纤维中,该心肌纤维束称为心肌桥。长期以来,心肌桥被认为是一种良性病变,现有诸多报道指出心肌桥可以引起急性冠脉综合征、严重的心律失常甚至猝死。研究认为肌桥对该段的冠脉有“保护”作用,而在肌桥的近端易形成动脉粥样硬化。随着新技

术(如经血管超声及冠脉多普勒导丝研究)的发展,揭示了心肌桥的解剖学特点和病理生理过程。治疗方面包括药物、支架及手术等。本文通过对心肌桥的解剖、病理生理学机制、临床意义及预后、诊断、治疗及其与心律失常的关系,对动脉粥样硬化形成的影响做一综述。

通讯作者:张惠琼。E-mail:251045413@qq.com

[5] Gavriyuk V, Dello Russo C, Heneka MT, et al. Norepinephrine increase I kappa B alpha expression in astrocytes [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(33): 29662-29668.

[6] Huang ST, Lee Y, Gullen EA, et al. Impacts of baicalein analogs with modification of the 6th position of a ring on the activity to ward NF-kappa B, AP-1, or CREB-mediated transcription [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(18): 5046-5049.

[7] Sim YS, Kim SY, Kim EJ, et al. Impaired expression of MAPK is associated with the downregulation of TNF-a, IL-6, and IL-10 in mycobacterium abscessus lung disease [J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2012, 72(3): 275-283.

[8] Fan Q, Zhao P, Li J, et al. 17β-Estradiol administration attenuates seawater aspiration-induced acute lung injury in rats [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2011, 24(6): 673-681.

[9] Wang F, Huang H, Lu F, et al. Acute lung injury and change in expression of aquaporins 1 and 5 in a rat model of acute pancreatitis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2010, 57(104): 1553-1562.

[10] 潘彩飞, 祝胜美. 异丙酚通过抑制 p38 激活下调氨处理的大鼠脑星形胶质细胞 AQP4 的表达并减轻细胞水肿[J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26(1): 96-100.

[11] Benz PM, Blume C, Moebius J, et al. Cytoskeleton assembly at endothelial cell-cell contacts is regulated by alphaIIb-spectrin-VASP complexes [J]. *J Cell Biol*, 2008, 180(1): 205-219.

[12] Wright K, Nwariaku F, Halalhel N, et al. Burn-activated neutrophils and tumor necrosis factor-alpha alter endothelial cell actin cytoskeleton ant enhance monolayer permeability [J]. *Staged*, 2000, 128(2): 259-265.

[13] Schlegel N, Waschke J. VASP is involved in cAMP-mediated Rac 1 activation in microvascular endothelial cells [J]. *AM J Physiol Cell Physiol*, 2009, 296(3): 453-462.

[14] Fridman JS, Scherle PA, Collins R, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050 [J]. *J Immunol*, 2010, 184(9): 5298-5307.

[15] Severgnini M, Takahashi S, Roza LM, et al. Activation of the STAT pathway in acute lung injury [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 286(6): 1282-1292.

[16] Kuan YH, Lin RH, Chen YL, et al. Effective attenuation of acute lung injury *in vivo* and the formyl peptide-induced neutrophil activation *in vitro* by CYL-26Z through the phosphoinositide 3-kinase gamma pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72 (6): 749-760.

[17] Reutershan J, Saprito MS, Wu D, et al. Phosphoinositide 3-kinase gamma required for lipopolysaccharide-induced transepithelial neutrophil trafficking in the lung [J]. *Eur Respir J*, 2010, 35 (5):1137-1147.

[18] Moriyuki K, Sekiguchi F, Matsubara K, et al. Proteinase-activated receptor-2-triggered prostaglandin E(2)release, but not cyclooxygenase-2 upregulation, requires activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/nuclear factor-KappaB pathway in human alveolar epithelial cells [J]. *J Pharmacol Sci*, 2009, 111(3): 269-275.

(收稿日期:2013-11-11)