

重症急性胰腺炎与中性粒细胞凋亡蛋白质的相关性

臧宪华, 吴彦彦, 许兰涛

■背景资料

蛋白质组学是一种研究细胞内所有蛋白质及其动态变化的科学, 可通过对正常个体和病理个体的蛋白质组分析, 找出一些疾病的特异性蛋白质分子, 并可为研究疾病的发生、发展提供更多的理论基础。本研究旨在探讨PMN凋亡延迟相关蛋白质, 为重症胰腺炎的治疗提供新的靶点。

臧宪华, 苏州大学医学部 江苏省苏州市 215006

吴彦彦, 许兰涛, 上海市奉贤区中心医院消化内科 上海市 201400

臧宪华, 硕士, 主要从事胰腺疾病的基础和临床研究。

作者贡献分布: 此课题许兰涛设计; 研究过程由臧宪华与吴彦彦操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由许兰涛提供; 数据分析由许兰涛、臧宪华及吴彦彦完成; 本论文写作由臧宪华与许兰涛完成。

通讯作者: 许兰涛, 主任医师, 201400, 上海市奉贤区南奉公路9588号, 上海市奉贤区中心医院消化内科。sccdlx@sohu.com

收稿日期: 2012-11-15 修回日期: 2012-12-01

接受日期: 2012-12-20 在线出版日期: 2012-12-28

Relationship between development and progression of severe acute pancreatitis and neutrophil apoptosis-related proteins in rats

Xian-Hua Zang, Yan-Yan Wu, Lan-Tao Xu

Xian-Hua Zang, Graduate Department, Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

Yan-Yan Wu, Lan-Tao Xu, Department of Gastroenterology, Central Hospital of Fengxian, Shanghai 201400, China

Correspondence to: Lan-Tao Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Central Hospital of Fengxian, Shanghai 201400, China. sccdlx@sohu.com

Received: 2012-11-15 Revised: 2012-12-01

Accepted: 2012-12-20 Published online: 2012-12-28

Abstract

AIM: To investigate the relationship between the development and progression of severe acute pancreatitis (SAP) and apoptosis-related proteins in rats.

METHODS: Sixty SD rats were randomly divided into two groups: acute necrotizing pancreatitis (ANP) group and sham-operated (SO) group ($n = 30$ for each). At 3, 6, and 12 h after induction of ANP, the rats were sacrificed and blood samples were collected from the inferior vena cava. Density gradient centrifugation was conducted to separate polymorpho nuclear neutrophils (PMNs), and PMN apoptosis was determined by flow cytometry. PMNs collected at 12 h were lysed, and label-free technology was used to identify apoptosis-related proteins. Twenty-eight SAP patients treated at our hospital from

June 2008 to June 2012 were randomly divided into a treatment group and a control group ($n = 14$ for each). The control group underwent conventional treatment, while the treatment group was treated with conventional treatment plus continuous infusion of somatostatin. The mean duration of abdominal pain, amylase recovery time, length of hospital stay, and the incidence of complications, rate of conversion to surgery, and mortality were compared between the two groups.

RESULTS: PMN apoptosis was significantly delayed in the ANP group compared to the SO group at all time points (all $P < 0.01$). Four PMN apoptosis-related proteins were identified: 78 KDa glucose-regulated protein, RhoGTPase, L-lactic acid dehydrogenase A chain, and hemoglobin α^2 chain (ANP/SO ratios: 1.953614, 3.526625, 1.766764, 0.609825; all $P < 0.05$). The mean duration of abdominal pain, amylase recovery time and length of stay were significantly shorter ($P = 0.041, 0.001, 0.000$), and the incidence of complications, rate of conversion to surgery, and mortality were significantly lower in the treatment group than in the control group ($P = 0.022, 0.029, 0.029$).

CONCLUSION: PMN apoptosis delay in ANP may be mediated by apoptosis-related proteins. Somatostatin therapy can significantly shorten the duration of patient's clinical symptoms and reduce complications and mortality.

Key Words: Severe pancreatitis; Somatostatin; Protein; Complications; Mortality

Zang XH, Wu YY, Xu LT. Relationship between development and progression of severe acute pancreatitis and neutrophil apoptosis-related proteins in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(36): 3670-3677

摘要

目的: 探讨重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的发生发展与中性粒细胞(polymorpho nuclear neutrophil, PMN)凋亡相关蛋白质是否相关。

■同行评议者

洪天配, 教授, 北京大学第三医院内分泌科

方法: SD大鼠60只, 随机分为2组, 每组30只, 建立急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP)组和假手术(sham-operated, SO)组模型, 分别在制模后3、6、12 h分批处死大鼠, 抽取下腔静脉血密度梯度离心分离PMN, 用流式细胞仪测定PMN凋亡比率, 对胰腺组织进行病理评分. 并对大鼠制模后12 h的PMN裂解, 应用Label free技术对两组PMN进行蛋白定量差异分析, 进一步鉴定出与凋亡有关的差异蛋白质. 同时收集我院2008-06/2012-06收治的28例SAP患者, 随机分为治疗组(14例)和对照组(14例). 对照组采用常规综合治疗, 治疗组患者在常规综合治疗的基础上加用生长抑素(somatostatin, SST)持续静脉滴注. 比较两组患者的平均腹痛持续时间、淀粉酶恢复时间、平均住院天数以及并发症发生率、转手术率、死亡率. 分析凋亡相关蛋白质的抗凋亡机制及生长抑素在治疗SAP中的诱导凋亡作用, 推断SAP的发生发展是否与凋亡相关蛋白质有关.

结果: ANP组PMN凋亡延迟, 与SO组各个时间点比较差异有统计学意义(均 $P<0.01$); 鉴定出与PMN凋亡有关的4种蛋白质: 78 kDa葡萄糖调节蛋白、RhoGTPases、L-乳酸脱氢酶A链和血红蛋白 $\alpha 2$ 链(ANP组与SO组的比值分别为1.953614、3.526625、1.766764、0.609825), 两组差异有统计学意义($P<0.05$). 治疗组患者的平均腹痛持续时间、淀粉酶恢复时间及平均住院天数明显短于对照组患者, 两组比较差异有统计学意义(P 值分别为0.041、0.001、0.000). 治疗组患者的并发症发生率、转手术率和死亡率明显低于对照组患者, 两组比较差异有统计学意义($P=0.022, 0.029, 0.029$).

结论: ANP时, PMN凋亡延迟, 与凋亡有关的差异蛋白质可能参与了ANP外周血PMN凋亡延迟; 应用生长抑素治疗SAP, 能明显缩短患者的临床症状缓解时间, 减少并发症, 降低患者的死亡率; SAP的发生发展可能与凋亡相关蛋白质有关.

关键词: 重症胰腺炎; 生长抑素; 蛋白质; 并发症; 死亡率

臧宪华, 吴彦彦, 许兰涛. 重症急性胰腺炎与中性粒细胞凋亡蛋白质的相关性. 世界华人消化杂志 2012; 20(36): 3670-3677
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3670.asp>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)

是一个多因素综合作用的结果, 其是以系统性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)为特征, 并可进展为多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 最终可导致多器官功能衰竭, 例如急性呼吸窘迫综合症、肝衰竭、肾衰竭、全身毛细血管渗漏, 酸碱平衡失调等全身疾病, 这些是患者死亡率增加的主要原因^[1]. 目前研究认为, 中性粒细胞(polymorphonuclear granulocytes, PMN)在凋亡中起着重要的作用, 但是中性粒细胞凋亡的具体机制尚不明确, 而PMN的蛋白组学改变与SAP的发生及SAP时PMN凋亡的关系具有重大的研究价值. 本研究运用非标记定量蛋白组学技术来分析SAP大鼠外周血PMN的蛋白组学的变化, 旨在寻找与SAP时外周血PMN凋亡延迟相关的特异性蛋白质, 并结合临床应用生长抑素治疗时SAP患者取得的满意效果, 探讨生长抑素的诱导凋亡作用机制, 进一步证实重症急性胰腺炎的发生发展与凋亡相关蛋白质相关.

1 材料和方法

1.1 材料 健康雄性SD大鼠20只, 清洁级, 体质量250-300 g, 由上海交通大学附属第六人民医院实验动物中心提供; 牛黄胆酸钠(美国sigma公司); 大鼠中性粒细胞分离液(LZS1091)(天津灏洋生物制品科技有限公司); 凋亡试剂盒(美国BD公司). 治疗组14例SAP患者中男7例, 女7例. 年龄30-90岁, 平均64.000岁 ± 16.469 岁. 对照组14例SAP患者中男6例, 女8例, 年龄47-89岁, 平均66.860岁 ± 14.261 岁. 全部病例诊断均符合《重症急性胰腺炎诊治指南》中的诊断及分级标准^[2], 其中治疗组重症I级6例, II级8例; 对照组重症I级4例, II级10例. 临床表现为腹痛、呕吐, 伴有血、尿淀粉酶及血象增高、腹膜刺激征. CT检查: 均有胰腺肿大、坏死, 伴腹腔或胰周积液及血性腹水. 两组患者在年龄、性别、病情严重程度等方面比较差异无统计学意义.

1.2 方法

1.2.1 健康SD大鼠60只随机分为两组: 急性坏死性胰腺炎(ANP)组30只和假手术(sham-operated, SO)组30只, 每组在术后3、6、12 h时间点随机处死10只. ANP组模型的制作参照Banerjee^[3]方法加以改进, SO组开腹, 仅翻动胰腺, 再关腹. 抽取下腔静脉血作中性粒细胞分离, percoll密度梯度离心法分离PMN, 流式细胞仪检测中性粒

■研究前沿

已有研究报道, GRP78通过上调抗凋亡蛋白Bcl-2的水平, 降低促凋亡蛋白BAD、BAX、BAK的表达而发挥抗细胞凋亡的作用; Rho通过降低Caspases3和Caspases9的活性从而延迟了细胞的凋亡.

■创新盘点

本研究通过分析总结GRP78与RhoGTPases可能的抗凋亡机制,并结合临床使用生长抑素可能的作用机制,进一步证实重症急性胰腺炎与凋亡蛋白质有关。

表 1 各组大鼠PMN凋亡率的变化 ($n = 10$, mean \pm SD, %)

分组	3 h	6 h	12 h
假手术组	6.56 \pm 0.62	6.67 \pm 0.76	6.37 \pm 1.01
急性坏死性胰腺炎组	4.51 \pm 0.69 ^a	3.30 \pm 0.59 ^{ac}	2.15 \pm 0.45 ^{abc}

^a $P < 0.05$ vs 假手术组各时间点组; ^c $P < 0.05$ vs 3 h; ^b $P < 0.05$ vs 6 h。

表 2 各组胰腺组织病理学评分 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	3 h	6 h	12 h
假手术组	0.10 \pm 0.32	0.20 \pm 0.42	0.10 \pm 0.32
急性坏死性胰腺炎组	6.40 \pm 1.35 ^a	8.30 \pm 1.34 ^{ac}	10.70 \pm 1.95 ^{abc}

^a $P < 0.05$ vs 假手术组各时间点组; ^c $P < 0.05$ vs 3 h; ^b $P < 0.05$ vs 6 h。

胞凋亡指数,切取胰腺标本组织,病理切片HE染色,由资深病理科医师盲法对胰腺病理切片进行观察并结合Schmids^[4]法和Rongione^[5]法对胰腺组织进行病理评分。运用非标记定量蛋白质组学技术对两组大鼠术后12 h的PMN进行蛋白质组学的分析。

1.2.2 观察生长抑素治疗SAP患者的临床疗效:患者入院后立即给予卧床休息、禁饮禁食,持续胃肠减压,补液,纠正水电解质酸碱失衡等治疗,用质子泵抑制剂奥美拉唑抑制胃酸分泌;对有胸腹水或一般情况较差者,予输新鲜血、血浆或蛋白质。所有SAP患者均及早应用强有效的光谱抗生素;对有胆总管结石者及时行内镜下乳头肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)或手术治疗。生长抑素应用:对照组SAP患者不应用;治疗组SAP患者入院即予以生长抑素6 mg加入输液中24 h维持。待腹痛、腹胀改善,血尿淀粉酶恢复正常,可减量至3 mg,24 h维持。一般应用7-14 d。分析凋亡相关蛋白质的抗凋亡机制及生长抑素在治疗SAP中的诱导凋亡作用,进一步推断重症胰腺炎的发生发展是否与凋亡相关蛋白质有关。

1.2.3 观察指标:检测中性粒细胞凋亡指数,非标记定量蛋白质组学技术分析大鼠中性粒细胞蛋白质组学变化。观察并记录患者的腹部症状体征,尤其是腹痛情况。患者在入院后3 d,每天进行血常规、血尿淀粉酶和电解质的检查,定期复查C反应蛋白、B超^[6],必要时可行腹部CT检查。同时观察患者的急性呼吸窘迫综合征、腹痛持续时间、急性肾衰竭、弥散性血管内凝血、多器官功能衰竭、消化道出血、脓肿、胰腺囊肿等并发症的发生率和患者死亡率^[7]。光镜下胰腺组织病理学改变:常规制作病理HE切片,方法按临床病理学切片检查方法进行,观察各组胰腺组织病变程度。

统计学处理 应用SPSS13.0软件进行统计学处理,计数资料以率表示,计量资料以mean

\pm SD表示,组内和组间比较采用 t 检验和 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠不同时间外周血PMN凋亡率的变化 随着时间推移,ANP组大鼠的凋亡率逐渐降低,至12 h达到最低(2.15% \pm 0.45%),与SO组各个时间段(3、6、12 h)两两比较差异有统计学意义($P < 0.01$,表1,图1)。

2.2 胰腺组织变化 肉眼大体:SO组胰腺组织无明显变化,腹腔内未见异常;ANP组不同时间点的大鼠,腹腔内可见不同程度的血性腹水,胰腺上有坏死灶,腹腔脏器发生黏连,肠系膜、大网膜上可见大量的皂化斑。

光镜下,SO组大鼠的胰腺组织无明显变化;ANP组不同时间点的大鼠,胰腺组织可见不同程度的胰腺腺泡水肿、组织坏死,中性粒细胞、淋巴细胞等炎症细胞浸润以及出血坏死病灶形成,且随着时间的延长病变逐渐加重(图2)。ANP组各时间点的胰腺组织病理学评分均较SO组高($P < 0.05$,表2)。

2.3 临床观察并记录所得的结果 治疗组患者的平均腹痛持续时间、淀粉酶恢复时间及平均住院天数明显短于对照组患者,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组患者的并发症发生率、转手术率和死亡率明显低于对照组患者,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$,表3、表4)。

2.4 应用非标记定量蛋白质组学技术对两组PMN进行蛋白定量差异分析 运用非标记定量蛋白质组学技术,每组重复3次实验,ANP组、SO组样品的总离子流图谱及两组样品3次重复的质谱二维化图谱见图3-4,我们得到513种含有定量信息的蛋白质。采用随机配对 t 检验筛选出320种具有统计学意义($P < 0.05$)的差异蛋白质,在ANP组大鼠PMN中表达上调的有219个,下调的101个,其中有4种蛋白质与PMN的凋亡关系密切,包括78 kDa葡萄糖调节蛋白、RhoGT-

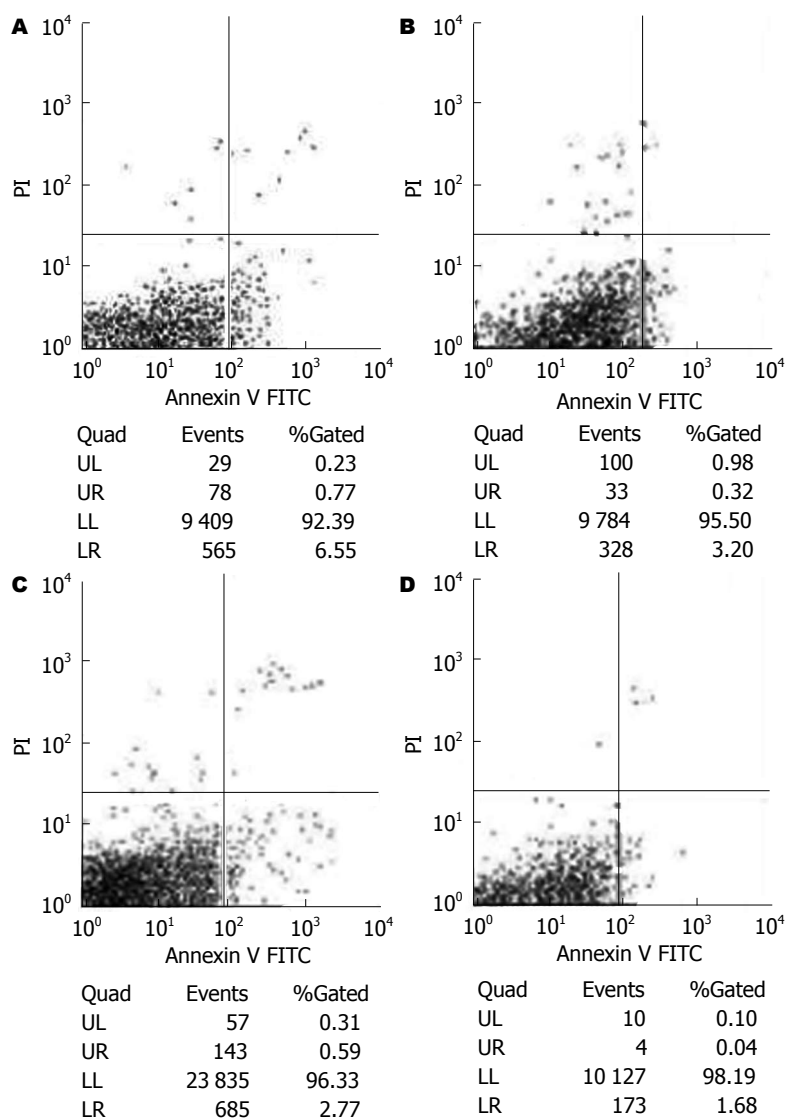


图 1 各组大鼠外周血中性粒细胞凋亡率的变化. A: 假手术组3 h; B-D: 急性坏死性胰腺炎组3, 6, 12 h.

■ 名词解释

Label free技术: 非标记定量蛋白质组学技术, 该方法适用于蛋白复杂程度不是特别高的样品的定量差异分析, 某些比较特殊的蛋白样品, 例如样品蛋白量少, 蛋白分子量较大或较小, 蛋白溶解性不良的样品, 不适宜用双向电泳技术进行分析, 可以选用该方法, 常用该方法进行分析的样品包括, 分离纯化的细胞器蛋白(如线粒体), 膜蛋白, 血清样品等。

Pases、L-乳酸脱氢酶A链和血红蛋白 α 2链, ANP组与SO组的比值分别为1.953614、3.526625、1.766764、0.609825。

3 讨论

SAP是一多因素累及多环节的疾病, 是临床上非常常见的一类急腹症, 他起病急且病情进展迅速, 而且有着复杂的临床病理变化, 在疾病的早期即可发生SIRS和MODS, 病死率高达20%-30%^[8-13]。PMN凋亡异常引起功能及数量上的改变, 是MODS发生发展的重要机制之一。某些致炎细胞因子, 除了可以导致全身炎症反应外, 还可以通过抑制PMN的凋亡在SIRS、MODS中发挥着重要作用, 我们前期研究已经发现, IL-1细胞因子超家族成员IL-18可能参与了ANP大鼠外周血PMN的凋亡延迟作用^[14]。

本实验研究表明, ANP大鼠外周血中性粒细胞凋亡延迟, 这与李俊等^[15]的研究相一致。他们

发现, 在ANP组大鼠循环中的PMN凋亡明显降低, 提示PMN的凋亡参与了急性胰腺炎的病理生理过程, 并且对急性胰腺炎的严重程度和转归有着很大的影响。我们前期研究结果显示^[8]: 生长抑素可以诱导PMN凋亡, 减轻胰腺炎的病理改变, 我们此次动物实验, 结合临床观察发现: 在常规治疗的基础上, 加用生长抑素, 患者的并发症发生率、转手术率和死亡率明显降低, 并且可以在一定程度上控制患者病情的发生、发展, 明显减轻患者的临床症状。生长抑素是否影响这些凋亡相关蛋白质的作用机制?

GRP78为内质网应激的标志蛋白^[16]。其在内质网中参与阻止内质网新生肽聚集、调节内质网钙稳态、抗内质网相关性细胞凋亡以及启动未折叠蛋白反应等细胞生命过程^[17]。目前研究认为, GRP78具有明显的抑制细胞凋亡的作用, 认为其抗凋亡作用的发挥可能主要通过以下几点: (1)启动内质网应激相关性细胞凋亡; (2)抑制线

■同行评价

本文基础部分关于蛋白组学的研究有一定的新意,通过分析总结GRP78与RhoGTPases可能的抗凋亡机制及生长抑素的可能作用机制,将基础研究和临床研究两个部分之间连接,文章逻辑性、条理性强。

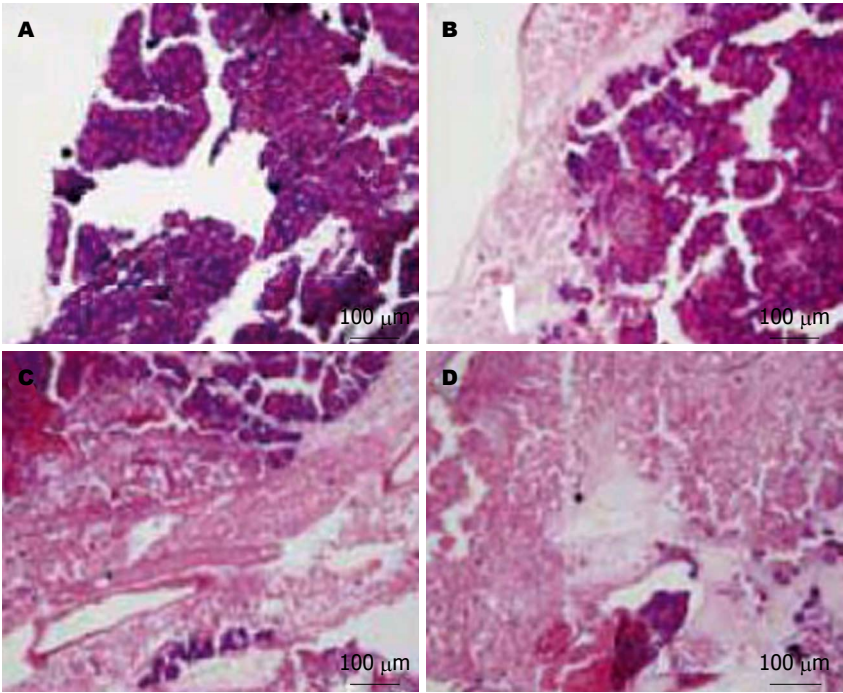


图 2 各时间点胰腺组织HE染色病理情况(×100). A: 假手术组3 h; B-D: 急性坏死性胰腺炎组3, 6, 12 h.

表 3 两组患者腹痛持续时间、淀粉酶时间和平均住院天数比较 (d, mean ± SD)

分组	腹痛持续时间	淀粉酶恢复时间	平均住院天数
治疗组	4.43 ± 1.697	11.93 ± 5.771	18.43 ± 5.639
对照组	7.86 ± 2.179	19.57 ± 5.316	28.36 ± 5.638
P值	P<0.05	P<0.05	P<0.05

表 4 两组患者并发症发生率、转手术率和死亡率比较 n = 14 (%)

分组	并发症	转手术	死亡
治疗组	3(21.4)	1(7.1)	1(7.1)
对照组	9(64.3)	6(42.9)	6(42.9)
P值	P<0.05	P<0.05	P<0.05

粒体通路介导的细胞凋亡. 随后Lin等^[18]发现, 内质网应激时GRP78通过抑制内质网介导的线粒体释放的细胞色素C、凋亡诱导因子AIF来发挥抑制细胞凋亡的作用; (3)上调抗凋亡蛋白Bcl-2的水平, 降低促凋亡蛋白BAD、BAX、BAK的表达而发挥抗细胞凋亡的作用^[19]. 内质网应激时, 导致GRP78的高表达, 升高的GRP78进一步缓解内质网应激, 从而缓解细胞的凋亡^[20].

RhoGTPases是一类小GTPases, 属于Ras超家族中的成员, 他是以无活性的结合GDP和有活性的结合GTP的方式发挥其重要的分子开关作用^[21]. Barberan等^[22]发现, Rho可以降低Caspases3和Caspases9的活性从而延迟了细胞的凋亡. 同时有的学者研究表明, Rac1能激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶使氧自由基产生增加, 抑制细胞的凋亡^[23], 他还可以通过磷脂酰肌醇3-激活酶/Akt途径来抑制细胞凋亡^[24], 有研究表明ANP发生后, 肝细胞的凋亡与NF-κB的表达呈正相关^[25], 外周血中性粒细胞细胞核的NF-κB的活化可能与ANP的凋亡延迟有关^[26], 而

Rho的效应物RTKN可以活化Rho/RTKN/NF-κB途径促进抗凋亡基因cIAP-2、BCL-XL、A1、和A20的表达从而抑制细胞的凋亡^[27,28]. 总之, 根据近年来研究发现, RhoGTPases通过多种途径抑制了细胞的凋亡.

近年来有学者研究表明, 生长抑素治疗急性坏死性胰腺炎的机制之一可能是诱导损伤的胰腺细胞凋亡以减轻炎症反应, 细胞凋亡机制可能与生长抑素抑制Bcl-2的表达有关^[29]; 生长抑素也可能是通过上调Caspase-3的表达来促进胰腺细胞凋亡, 减轻胰腺组织病理损伤^[30]. 又有学者研究表明, 生长抑素通过改善中性粒细胞凋亡, 对重症胰腺炎有治疗作用^[31]. 由此看出, 凋亡相关蛋白质可能参与了重症胰腺炎时的发生发展, 而生长抑素可能参与了抑制这些凋亡相关蛋白的抗凋亡作用, 从而促进细胞凋亡, 减轻重症胰腺炎对机体的损伤. 总之, 本次实验我们发现葡萄糖蛋白78与RhoGTPases等与凋亡相关的蛋白质, 为我们进一步研究明确SAP时中性粒细胞凋亡延迟的具体机制提供了方向, 并可以通

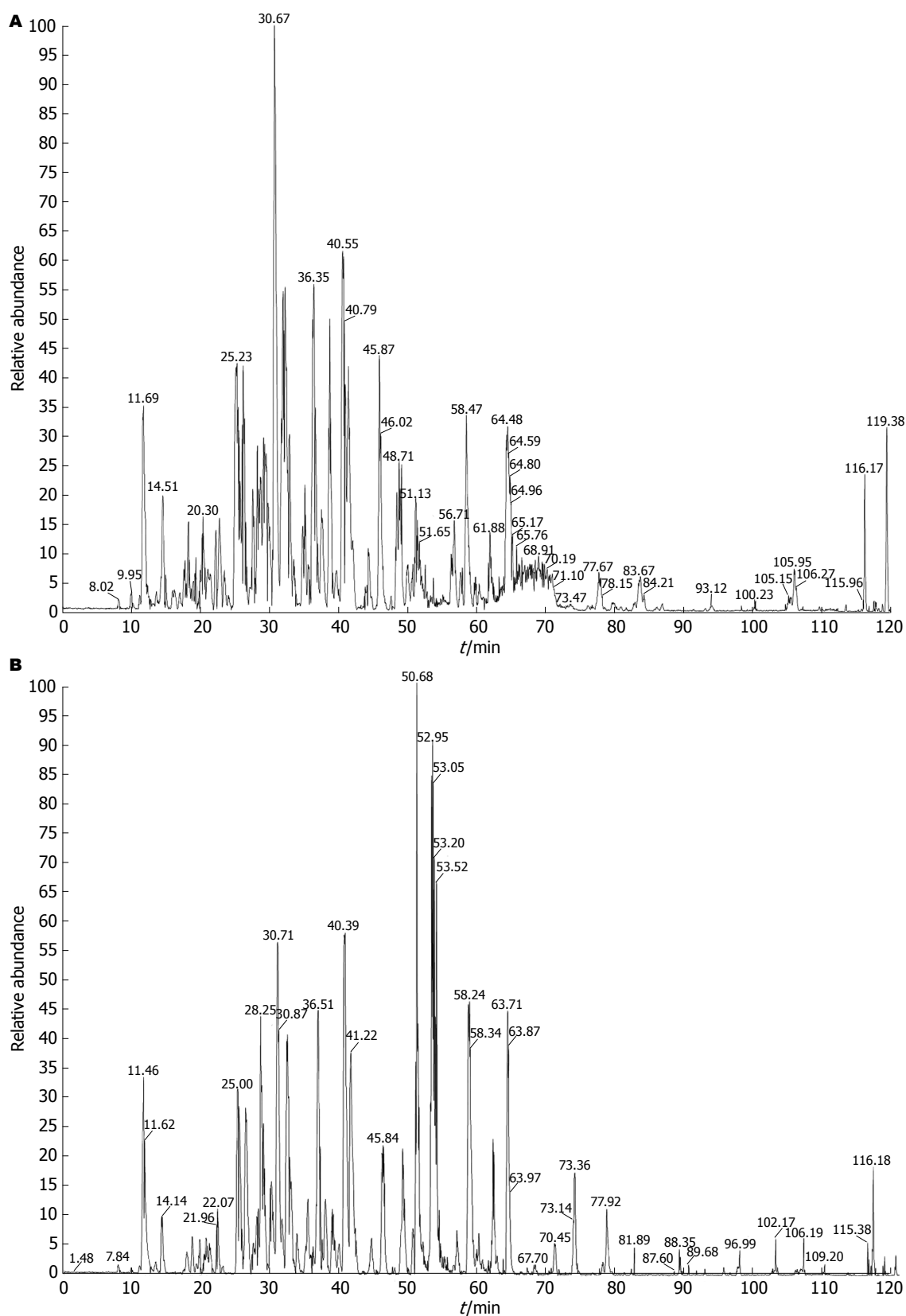


图 3 假手术组(A)和急性坏死性胰腺炎组(B)总离子流谱图。

过诱导或促进PMN的凋亡,减轻中性粒细胞相关的组织损害及阻止病情的进展,为治疗重症急性胰腺炎开辟新的思路。

虽然生长抑素治疗急性胰腺炎的机制比较复杂,多种炎症因子都会因为生长抑素的给药而降低,但是随着急性胰腺炎时胰腺细胞及中性粒

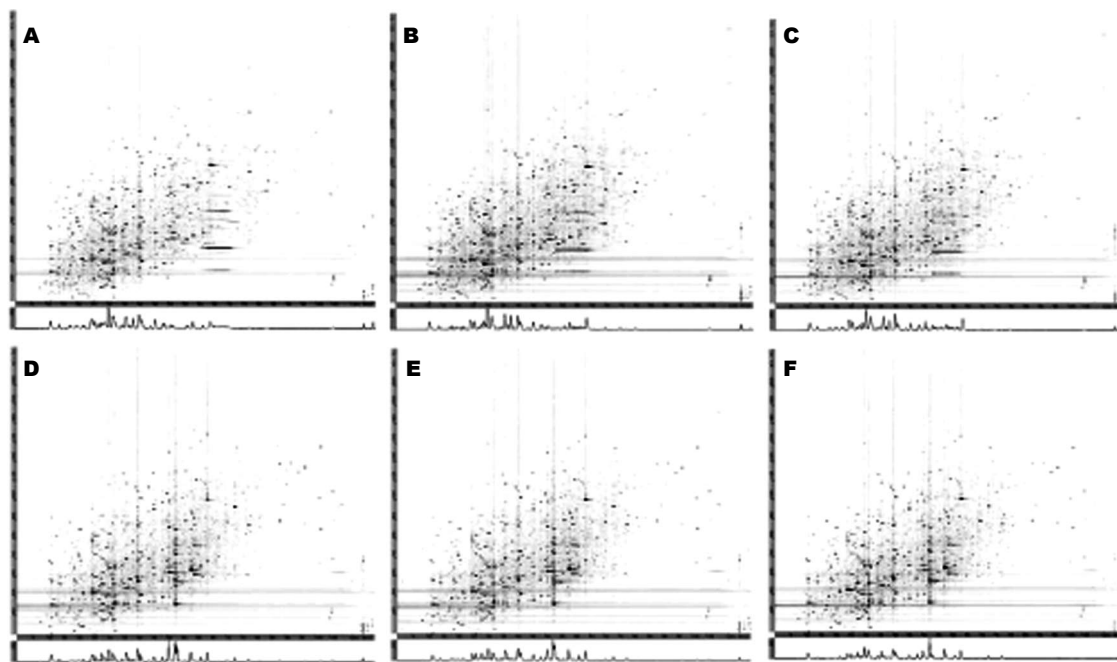


图4 两组样品3次重复的质谱二维化图谱. A-C: 假手术组; D-F: 急性坏死性胰腺炎组.

细胞凋亡的深入研究, 将为生长抑素治疗急性胰腺炎的作用机制研究开辟一条新的途径, 从而为设计合成亲和力高、稳定性好、对胰腺有高选择性的新型生长抑素类似物提供有益帮助.

4 参考文献

- Gravante G, Garcea G, Ong SL, Metcalfe MS, Berry DP, Lloyd DM, Dennison AR. Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review of the published evidence. *Pancreatology* 2009; 9: 601-614
- 中华医学会外科学胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治指南. *中华外科杂志* 2007; 45: 727-729
- Banerjee AK, Galloway SW, Kingsnorth AN. Experimental models of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1994; 81: 1096-1103
- Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Mandavilli U, Knoefel WT, Warshaw AL. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg* 1992; 215: 44-56
- Rongione AJ, Kusske AM, Kwan K, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW. Interleukin 10 reduces the severity of acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 1997; 112: 960-967
- 王平瑜, 常华, 姚立东, 白雪峰, 赵应灿. 重症急性胰腺炎的手术方法探讨. *中华现代中西医杂志* 2004; 2: 105-108
- 周振华, 于喜法, 周林太. 重症急性胰腺炎早期包块的诊治(附26例报告). *中国医师杂志* 2004; 6: 12-13
- 许兰涛, 唐承薇. 猕猴肠缺血再灌注后生长抑素含量与中性粒细胞寿命的相关性探讨. *中华医学杂志* 2006; 12: 832-836
- Sharif S, Broman M, Babcock T, Ong E, Jho D, Rudnicki M, Helton WS, Espat NJ. A priori dietary omega-3 lipid supplementation results in local pancreatic macrophage and pulmonary inflammatory response attenuation in a model of experimental acute edematous pancreatitis (AEP). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 271-276
- Chan YC, Leung PS. Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research. *Pancreas* 2007; 34: 1-14
- Sun B, Dong CG, Wang G, Jiang HC, Meng QH, Li J, Liu J, Wu LF. [Analysis of fatal risk factors for severe acute pancreatitis: a report of 141 cases]. *Zhonghua Waike Zazhi* 2007; 45: 1619-1622
- Zhao YF, Zhai WL, Zhang SJ, Chen XP. Protection effect of triptolide to liver injury in rats with severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4: 604-608
- Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, Isaji S, Koizumi M, Otsuki M, Matsuno S. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 10-24
- 吴彦彦, 许兰涛. 白介素-18在急性胰腺炎大鼠中性粒细胞凋亡中的作用. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 140-144
- 李俊, 刘震, 李晓东, 陈玉祥, 张跃天, 黄卫. 外周血中性粒细胞凋亡与急性胰腺炎的关系探讨. *四川医学* 2009; 30: 301-303
- Lee AS. The ER chaperone and signaling regulator GRP78/BiP as a monitor of endoplasmic reticulum stress. *Methods* 2005; 35: 373-381
- 吴逸园, 杨业鹏, 李载全. 葡萄糖调节蛋白78的研究进展. *生理科学进展* 2009; 2: 40-41
- Lin JH, Li H, Yasumura D, Cohen HR, Zhang C, Panning B, Shokat KM, Lavail MM, Walter P. IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response. *Science* 2007; 318: 944-949
- Misra UK, Pizzo SV. Ligation of cell surface GRP78 with antibody directed against the COOH-terminal domain of GRP78 suppresses Ras/MAPK and PI 3-kinase/AKT signaling while promoting caspase activation in human prostate cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2010; 9: 142-152
- Pan YX, Ren AJ, Zheng J, Rong WF, Chen H, Yan

- XH, Wu C, Yuan WJ, Lin L. Delayed cytoprotection induced by hypoxic preconditioning in cultured neonatal rat cardiomyocytes: role of GRP78. *Life Sci* 2007; 81: 1042-1049
- 21 Lezoualc'h F, Métrich M, Hmitou I, Duquesnes N, Morel E. Small GTP-binding proteins and their regulators in cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 44: 623-632
- 22 Barberan S, McNair K, Iqbal K, Smith NC, Prendergast GC, Stone TW, Cobb SR, Morris BJ. Altered apoptotic responses in neurons lacking RhoB GTPase. *Eur J Neurosci* 2011; 34: 1737-1746
- 23 郑红, 张学光. GTPase在肝癌细胞系中的表达和意义. *中国临床医学* 2004; 11: 779-780
- 24 Castellano E, Downward J. Role of RAS in the regulation of PI 3-kinase. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010; 346: 143-169
- 25 崔凝, 罗和生. 急性胰腺炎104例腹痛临床特点分析. *中国实用内科杂志* 2011; 2: 130-132
- 26 吴彦彦, 许兰涛. 核因子- κ B的活化在急性胰腺炎大鼠的中性粒细胞凋亡延迟中的作用. *中华试验外科杂志* 2012; 29: 329-330
- 27 Liu CA, Wang MJ, Chi CW, Wu CW, Chen JY. Rho/Rhotekin-mediated NF- κ B activation confers resistance to apoptosis. *Oncogene* 2004; 23: 8731-8742
- 28 Rajasekaran SA. Therapeutic potential of curcumin in gastrointestinal diseases. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011; 2: 1-14
- 29 钟荣德, 代伟, 周杰. 生长抑素对重症胰腺炎胰腺细胞凋亡的影响. *广东医学* 2004; 25: 138-140
- 30 方中平, 何若冲. 生长抑素联合生长激素对重症急性胰腺炎胰腺细胞凋亡的影响. *中国医疗前沿* 2010; 5: 22-23
- 31 方力争, 方强, 林玲, 王莹. 生长抑素及生长激素对重症急性胰腺炎外周血中性粒细胞凋亡的干预作用. *中华急诊医学杂志* 2005; 14: 316-318

编辑 翟欢欢 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (编辑部主任: 李军亮 2011-01-01)