维普资讯 http://www.cqvip.com

脐血中T淋巴细胞由于表型幼稚，功能不成熟，因而移植后发生排斥反应较成人骨髓轻[20]此外，脐血来源丰富、采集和保存简便以及可避免潜伏微生物等优点，脐血应用具有广阔的前景。纽约血库建立了一个脐血库试点，欧洲已建成了脐血库网络，这些将提供广范围HLA型的冻存脐血，从而增加潜在的供体群，大大降低了寻找供体的时间[21]。目前，人们已开始尝试非血缘关系的脐血移植[22]。

4 脐血移植的前景展望

人脐血中造血祖细胞数量丰富，造血干细胞更具有含量高，增殖能力强等优点，因而脐血移植可重建造血。临床资料表明脐血移植目前多用于儿童患者，但体外扩增脐血造血干细胞的尝试带来了一个乐观的前景，各种生长因子的联合应用以及防止细胞过度分化和凋亡的因子研究，有利于我们得到足以用于成人患者的造血干细胞。此外，通过国际性努力建立一个试验性的脐血库为无血缘关系脐血移植的临床应用奠定了坚实基础，相信脐血终将作为一种MRC来源广泛用于临床，脐血移植大有替代骨髓移植之势。

参 考 文 献

1.Knudtzon S,et al.Blood 1974;43:357
2.Gluckman E,et al.N Engl J Med 1989;26:1174
3.Broxmeyer HE, et al.Proc Natl Acad Sci USA 1989;86:3828
4.Broxmeyer HE,et al.Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:4109
5.Hows JM, et al.Loancet 1992;340:73
6.Abboud MR,et al,Exp Hematol 1992;20:1043
7.Lu L,et al.Blood 1993;81:410
8.Cardoso AA,et al,Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:8707
9.Wagner JE,et al.Lancet 1995;346:214
10.Williams BD.Blood 1993;81:3169
11.Nicol A.Br.J of Haematology 1994;87:1
12.Trayoff CM,etal.Exp Hematol 1992;22:215
13.Koller MR.Exp Hematol 1992;20:264
14.Zauli G,et al,Br. J of HaematologyY 1994;86:461
15.Abboud MR,et al,Exp Hematol 1994;22:388
16.Cicuttini F, et al. Exp Hematol 1994;22:1244
17.Migliaccio G,et al.Blood 1992;79:2620
18.Van de ven C,et al.Exp Hematol 1995;23:1289
19.Laver J,et al.Exp Hematol 1995;23:1492
20.Harris DT,et al.Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:10006
21.Rubinstein P,et al.Blood 1993;81:1679
22.Vilmer E,et al.Transplantation 1992;53:1155

(收稿日期1996—09—28)

283-286 胰腺炎 一氧化氮 病理学 综述

一氧化氮与胰腺炎关系的研究进展

临床学院消化内科 冯 莉 综述 王丕龙 刘新才 审校

R576.3

一氧化氮(NO)作为一种新型的信使分子，既参与血管和气管平肌的舒张，中枢和自律神经传递的信使和递质作用，又具有杀伤细菌，溶解肿瘤细胞，释放内分泌激素等机体防异的生理和病理过程[1,2]。1990年Bult发现NO是消化道中的一种非肾上腺能非胆碱能(NANC)神经递质，从而对NO与消化系统疾病的关系，别起了人们的关注和深入研究[3]。但迄今对NO与胰腺炎关系的报道较少，本文复习文献简要介绍。

1 NO的生成与作用

内源性NO是由左旋精氨酸(L－Arg)在NO合酶(NOS)催化下生成。由于不同细胞存在的NOS类型不同，因不同类型的NOS合成释放NO和生化特点也不同，所以NO作用难以确定。但NO的作用机制也有共同之点：细胞分泌的NO直接扩散入靶细胞，与鸟苷酸环化酶上的血红素铁结合，激活该酶产生大量环—磷酸鸟嘌呤(cGMP)，刺激胞浆中cGMP依赖性蛋白激酶，，引起细胞膜功能改变，从而发挥其生理效应[4]。

* 硕士研究生

维普资讯 http://www.cqvip.com

在NO生成过程中，NOS是关键的酶。已知NOS有原生型(cNOS)和诱生型(iNOS)两种，cNOS主要分布于内皮细胞，神经细胞中，在各种因子刺激下，依赖钙离子—钙调素和辅助因子还原型辅酶Ⅱ(NADPH)的参与下，使L—Arg和O_2反应迅速而过程短暂，生成的NO作为一种信息分子，具有血管舒张，调节局部血流，抑制血小板和白细胞粘附等功能；iNOS在生理情况下无活性，需在某些细胞因子或内毒素刺激及四氢生物喋呤(BH_4)和NADPH作用下被激活，并不依赖钙离子—钙调素参与，生成NO量多而持续，发挥强烈的细胞毒性作用，杀伤肿瘤组织和入侵机体的微生物。尚可通过类似自由基的作用和对细胞内线粒体酶等在内的各种含铁酶类的抑制，以及抑制DNA复制的限速酶和核糖核苷酸还原酶等的作用而损伤细胞。现已证实巨噬细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞、中性粒细胞中均有iNOS存在。NO可与血红蛋白等迅速结合而失活[1,5]。

由此可见，NO的生物学效应表现为"双刃剑"作用，即低浓度NO起保护细胞作用，而高浓度NO起细胞毒性作用，表现了时间和剂量的依赖性，同样胰腺炎的发病和病变演变过程，可能与机体内形成的NO密切相关。

从L—精氨酸合成NO能被精氨酸类似物所抑制，如L—NMMA(NG—单甲基—L—精氨酸)，L—NAME(NG—硝基—L—精氨酸甲酯)和L—NNA(NG—硝基—L—精氨酸)，均为非选择性NOS抑制剂，但侧重不同，L－NAME和L—NNA对TNOS更敏感，而L－NMMA对cNOS更敏感。它们通过与L—精氨酸竞争NOS结合位点而起作用，故在加入大剂量L—精氨酸而使其逆转。迄今为止，多数NOS抑制剂均是L—精氨酸类似物或含有一个胍基团的衍生物，如AG(氨基胍，为选择性iNOS抑制剂)[6,7]。

在AP，胰腺间质浸润的中性粒细胞、巨噬细胞等炎性细胞及血管平滑肌细胞、成纤维细胞、胰岛细胞等，在各种致病因子的刺激作用下，均有iNOS基因表达，在此过程中释放大量NO[8]。胰腺血管内皮细胞、末稍神经细胞、非腺体粘膜中也存在cNOS，但生成的NO量少。因此，参与AP发病的NO主要来自胰腺间质的炎性细胞。NO的发现对阐述AP的发病机制和为临床治疗方法的探讨，并发症的预防都具有一定实用意义。

炎性介质也参与NO的生成。Closa等研究了缓激肽对实验性坏死性AP早期NO生产的作用，结果发现AP形成后，NO、血浆脂酶和血栓素B_2的水平增高，而给予长效缓激肽拮抗剂HOE，或NOS抑制剂L—NAME后使之降低。但在AP形成后，前列环素水平的增高，而不因L－NAME或HOE的加入而发生改变。由此可能是缓激肽在出血坏死性AP的最初阶段，参与了NO和血栓素的生成，从而使胰腺组织发生病理性或生理性改变[9]。

2 NO与胰腺分泌

目前的研究证实NO是NANC神经的传递和调节介质，对胰腺的内外分泌功能有重要的调节作用。Konturek等研究了内源性NO对大鼠在体胰腺分泌和离体胰腺腺泡淀粉酶释放过程中的作用，发现NOS抑制剂L—NNA既能显著降低基础的胰蛋白酶的分泌，又能使缩胆囊素(CCK)及进食等刺激诱导的胰蛋白酶分泌显著降。当将L—Arg加入L—NNA中后，这种抑制作用可以部分逆转，但单用L—Arg无效。还发现单用或联用各种浓度的L—NNA与L—Arg加入离体腺泡细胞养基中，均不影响基础的或促分泌剂 (caerulein(雨蛙肽)或牛磺胆酸)作用的淀粉酶释放[10]。Molero等检测了大鼠在体和离体单个腺泡的淀粉酶分泌和NO释放，观察到NO具有调节胰腺分泌和对抗Caeralein的作用，同时发现NOS抑制剂L—NAME能使胰淀液粉酶产量减少到基础分泌量的60%，但能被L—Arg所逆转。适当剂量的Caerulein能诱导胰腺分泌少量淀粉酶和释放大量NO，大剂量Caeralein与L—NAME联用能抑制NO生成和淀粉酶分泌。对单个胰腺腺泡，超大剂量*Caerulein*也能诱导NO释放，但对淀粉酶的排量—反应曲线不随NO的抑制而改变。说明L—精氨酸/NO途径有利于基础和诱导胰腺分泌[11]。

3 NO对AP的保护作用

许多学者的研究结果显示NO对AP具有保护

维普资讯 http://www.cqvip.com

作用。Liu等观察了NO对Caerulein诱发大鼠实验性AP病程演变过程中的作用，发现NOS抑制剂L—NNA加重AP并引起胰腺血流量降低，而NO供体L—Arg有剂量依赖性地改善出血性AP的病情严重程度，并增加胰腺血流，由此认为NO具保护作用，阻止出血坏死性AP发生，可能通过改善胰腺微循环来实现[12]。已知NO具有调节胰腺微循环作用，维持毛细血管完整，抑制白细胞聚积和粘附。Konturek等进行了有类似的实验研究。发现给实验大鼠注入Caerulein5小时后，大鼠产生胰腺急性水肿的组织学改变，并伴随胰蛋白含量增加，且约50%组织血流减少。L—NNA单独作用也能减少胰腺血流，导致胰腺重量和蛋白质含量的显著增加，加重Caerulein引起的腺炎症改变。增加L—Arg改善胰腺血流，减轻由Caerulein或L—NAA引起的胰腺炎症改变，故认为NO对AP所出现保护作用，可能通过改善胰腺血液循环来实现[10]。Molcro等发现，AP时L—NAME增加血清淀粉酶和组织过氧化物酶水平升高，而NO供体降低血液粉酶、血脂酶水平和组织学损害。因而，认为NO供体药物能改善AP病程[11]。

4 NO在AP发展中的有害作用

NO除了作为血管扩张剂起作用外，近来研究还显示NO对微血管渗透性的调节作用。NOS抑制剂能减轻缓激肽和P物质诱导的大鼠皮肤实验性水肿和缓激肽诱导的大鼠滑液增多、血浆外渗[13,14,15]。但在猫的小肠，抑制NO产生却能增加微血管渗透性和血管蛋白质漏出，部分是通过白细胞介导的机制来实现[16]。以上提示内源性NO可能参与实验性AP胰腺水肿的形成。Abe等在研究NO对Caerulein诱导AP大鼠的胰腺水肿形成的作用时，当给大鼠皮下注射四种不同剂量的Caerulein(1，2.5，5，10mg/kg)的L—NAA，发现能显著降低胰腺水肿指数(胰湿重占体重的百分比)，胰湿重/干重比率和血管渗透力，以2.5mg/kg剂量注射时，时大鼠的作用最为显著(抑制率为60～70%)。用不同剂量L—NNA，其作用略有差异，给1mg/kg和2.5mg/kgL—NNA能显著降低胰十二指肠段的湿/干重比离，而1，2.5，5mg/kgL—NNA能降低脾段；显/干重比率。腹腔注射L—Arg能部分逆转L—NNA对水肿的抑制，但D—Arg无此作用。L—Arg、D—Arg任何剂量的L—NNA均不影响血浆淀粉酶水平。这些发现有力地证明NO在实验性AP中通过增加血管渗透性和蛋白外渗对胰腺水肿的形成起重要作用，但与腺泡细胞的损伤机制无肯定关系(不影响淀粉酶)[17]。Dabrowski等分别给出血坏死性AP大鼠NO供体硝普钠(SNP)和NOS抑制剂L—NAME处理，发现SNP组氧化反应强度显著增加，而L—NAME组显著降低，故认为NO在出血坏死性AP的多器官应激反应中起一定作用[18]。Closa等观察了AP早期的前列腺素类激素产生与NO的关系，同时显示用L—NAME抑制NOS只能逆转AP形成后6—酮—a—PGF1和TXB_2的增加，而对PGE2.a—PGF_2.12—HETE和脂质过氧化物的增加无效，说明AP时内皮组织和血小板eicosanoid的产生是通过一种NO依赖性机制为中介的，似乎NO与AP相关的氧自由基损害无关[19]。

5 NO在AP治疗中的应用

Lomis等研究了重症AP时的血管萎陷和其他病理改变与NOS的关系，发现AP大鼠在胰腺损伤后3—4小时发生低血压(收缩压<90mmHg)，而术前给予NOS抑制剂L—NMMA或AG处理的大鼠血压保持正常。免疫组化显示胰腺损伤导致iNOS的激活，假手术组中未见过这种诱导。接受NOS抑制剂的大鼠不需补液回升血压，说明NOSA抑制能使血管免受萎缩，这种血管稳定性可用;iNOS为诱导(意味着细胞因子级联的诱导)受到抑制来解释，也可用NMMA对血管内皮cNOS的抑制而发挥直接加压作用。该作者认为，AP时的血管改变是继发于胰腺的炎症基础上(因假手术组未见这种改变)，iNOS可能在AP病理发展中起病因作用，故NOS抑制剂对重型AP的治疗有潜在疗效，可防止AP时进行性重症低血压为发生[20]。在休克的研究中也有文献报导内毒素休克低血压和血管对去甲肾上腺素低反应性是由于NOS基因表达所致[21]。由内皮和血管细胞产生的NO通过鸟苷酸环化酶和CGMP导致生理性血管

维普资讯 http://www.cqvip.com

紧张，血压和组织灌注改变。在败血症休克早期，产生过多的NO，导致管舒张，全身血压降低和对交感神经刺激的血管收缩反应减弱。Schlling等报告用L—NAME治疗一名败血症病人发生两次严重低血压获得成功，血压恢复正常且停用高剂量儿茶酚胺，同时心率和中心静脉压保持平稳，心输出量增加，动脉血氧分压上升，未出现明显副作用。故认为NOS抑制剂对人类败血症休克的治疗是有价值的[22]。总之，用NOS抑制剂减少内源性NO的产生，这为重症AP 的治疗开辟了新的前景，提供了新的思路和措施。

承蒙李宗明教授指导，特此致谢！

参 考 文 献

1.Barnes PJ,et al.Thorax 1993;48(10):1034
2.Lowenstein eJ,et al, Ann Intrn Med 1994;,120(3):227
3.Bult H,et al.Nature 1990;345(6281):346
4.Lowenstein CJ,et al.Cell 1992;70(5):705
5.Traylor TG,et al.Biochemistry 1992;31(11):2847
6.Moncada S,et al ,N Engl J med 1993;329(27):2002
7.Anggard E The Lancet 1994;343(5):1199
8.Nussler AK,et al.J Leuk Biol 1993;54(2):171
9.Closa D,et al.Prostaglandins 1995;49(5):285
10.Konturek ST,et al.Int J Pancreatol 1994;15(1):1)19.
11.Molero x,et al,Gasfroenterology 1995;108(6):1855
12.Liu X,et al Dig Dis Sci 1995;40(10):2162
13.Khalil Z,et al,Brain Res 1992;589(1):102.
14.Hughes SR et al.Eur J Pharmacol 1991;191(3):481
15.Green PG,et al.Neuroscience 1993;52(3):735
16.Kabes P,et al.Am J Physiol 1992;262(2,part 2):H611
17.Abe T,et al,J Gastroentorol 1995;30(5):636
18.Dabrousk A,et al.Scard J Gastroenter 1994;29(10):943
19.Clasa D,et al. Inflammation 1994;18(5):469
20.Lomis TJ,et al. Am Surg 1995;61(1):7
21.Szabo C,et al.Br J Pharmacol 1993;108(2):786.
22.Schilling J,et al.Care Med,1993;19(4):227.

(收 稿 日 期 1997—04—01)