

清解化攻汤对急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障 和血清炎症因子的影响

刘锟荣^{1,2,3}, 卢洁², 秦百君¹, 安晓霞^{1,2}, 李慧¹, 唐曦平⁴, 陈国忠²

(1.广西中医药大学研究生院, 广西南宁 530001; 2.广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530023;
3.广西中医药防治医学分子生物重点实验室, 广西南宁 530023; 4.广西医科大学附属肿瘤医院, 广西南宁 530021)

摘要 目的:探讨清解化攻汤对急性胰腺炎(AP)大鼠肠黏膜屏障及血清炎症因子的干预作用。方法:24只SD大鼠随机分成假造模组、模型组、西药组及中药组,每组各6只,运用雨蛙素联合脂多糖腹腔注射建立大鼠AP模型,成模后按分组给予相应药物干预,观察回肠组织的病理改变情况;检测血清淀粉酶、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-10(IL-10)、D-乳酸及内毒素水平;Western blot检测回肠组织紧密连接蛋白Occludin的表达情况。结果:与假造模组比较,模型组回肠组织病理损伤明显,回肠黏膜绒毛略不规整或破损,肠上皮间空隙稍见增宽,与固有层分离增大,局部炎性细胞浸润增多,内皮下及固有层充血及出血明显增多,模型组血清淀粉酶、TNF- α 、IL-1 β 、IL-10、D-乳酸及内毒素水平明显升高($P < 0.01$),回肠组织Occludin蛋白相对表达量明显下降;与模型组比较,西药组和中药组病理改变明显减轻,血清淀粉酶、TNF- α 、IL-1 β 、D-乳酸及内毒素水平均明显下降($P < 0.01$),血清IL-10及回肠Occludin蛋白相对表达量均明显增高($P < 0.01$);与西药组比较,中药组血清淀粉酶、D-乳酸及内毒素水平降幅更明显($P < 0.05$)。结论:清解化攻汤对AP大鼠的肠黏膜屏障有一定的保护作用,而且该方可降低血清促炎细胞因子水平,提高抑炎细胞因子水平,对AP大鼠血清炎症因子有明显的调控作用。

关键词 急性胰腺炎;清解化攻汤;肠黏膜屏障;炎症因子;大鼠;肿瘤坏死因子- α

中图分类号:R 657.51 文献标志码:A DOI:10.3969/j.issn.1000-7369.2023.02.003

Effects of Qingjie Huagong decoction on intestinal mucosal barrier and serum inflammatory factors in rats with acute pancreatitis

LIU Kunrong, LU Jie, QIN Baijun, AN Xiaoxia, LI Hui, TANG Xiping, CHEN Guozhong
(Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

ABSTRACT Objective: To study the intervention effect of Qingjie Huagong decoction on intestinal mucosal barrier and serum inflammatory factors in acute pancreatitis (AP) rats. **Methods:** A total of 24 SD rats were divided into 4 groups in random including a fake model group, a model group, a western medicine group and a Chinese medicine group, with 6 rats in each group. The rat AP model was established by intraperitoneal injection of cerulein combined with lipopolysaccharide and immediately after the mold was formed, corresponding drug interventions were given in groups. The pathological changes of ileum tissue were observed. Serum amylase, TNF- α , IL-1 β , IL-10, D-lactic acid and endotoxin levels were detected. Western blot was used to detect the expression of tight junction protein Occludin in ileum tissue. **Results:** In contrast with the fake model group, the model group showed more obvious pathological damage to the ileum tissue, slightly irregular or damaged ileal mucosal villi, slightly widened intestinal subepithelial space, increased separation from the lamina propria, increased local inflammatory cell infiltration and the subendothelial and lamina propria congestion and bleeding increased significantly. The serum levels of amylase, TNF- α , IL-1 β , IL-10, D-lactic acid and endotoxin in the model group were significantly increased ($P < 0.01$) and the relative expression of Occludin protein in the ileum tissue was significantly declined compared to the fake model group. Compared with the model group, the pathological changes in the western medicine group and the Chinese medicine group were significantly reduced, and the levels of serum amylase, TNF- α , IL-1 β , D-lactic acid and endotoxin were significantly decreased ($P < 0.01$). The level of serum IL-10 and the relative expression level of ileal Occludin were significantly rose compared to the model group ($P < 0.01$). Compared with the western medicine group, the serum amylase, D-lactic acid and endotoxin levels in the Chinese medicine group decreased more significantly ($P < 0.05$). **Conclusion:** Qingjie Huagong decoction has a certain protective effect on the intestinal mucosal barrier of AP rats, and the formula can re-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82160890);广西壮族自治区自然科学基金资助项目(2019JJA140220);广西中医药大学
研究生教育创新计划项目(YCBSY2020008);广西中医药大学第一附属医院院级科研项目(2019QN001)

通讯作者:陈国忠, E-mail: cheninj@163.com

duce the level of serum pro-inflammatory cytokines, increase the level of anti-inflammatory cytokines, and has a significant regulatory effect on serum inflammatory factors in AP rats.

KEY WORDS Acute pancreatitis; Qingjie Huagong decoction; Intestinal mucosal barrier; Inflammatory factors; Rats; Tumor necrosis factor- α

急性胰腺炎(Acute pancreatitis, AP)是一种较为多见的消化系统危重疾病,相关数据显示其发病率逐年升高^[1]。约20%的AP患者为中度重症及重症,常并发有器官衰竭或胰腺和胰周组织坏死,病死率高,已成为严重危及国民生命和健康的重大疾病之一^[2]。最近的研究发现,肠黏膜屏障功能和完整性在AP的发病和进展过程中有着重要的作用,肠黏膜屏障损伤后导致肠黏膜通透性增加可进一步引发肠道细菌的移位,并进一步诱发胰腺感染坏死以及多器官功能障碍综合征(Multiple organ dysfunction syndrome, MODS),迫使AP向重症进展,而在AP中过度释放的炎症因子又是引起肠黏膜屏障损伤的重要因素^[3-4]。因此,控制炎症因子的过度释放以及保护肠黏膜屏障在AP的治疗中显得尤为重要。

越来越多的研究发现中医药在AP的治疗中可发挥良好的作用,且国内指南也把中药对AP的治疗方法作为强推荐^[1],中医药在AP中的疗效作用越来越受到重视。对于AP发病初期,广西名中医陈国忠教授结合广西所处岭南地带的气候特点,对临床AP患者的发病规律进行了总结,认为该病发病以“湿”“热”“毒”“瘀”为主要病机,邪气阻滞导致腑气不通,因此陈教授在此基础上创立的经验方清解化攻汤,在临床上对治疗AP有明确的疗效^[5-7],然而其干预作用仍需进一步实验研究予以验证。本研究拟在AP动物模型上就清解化攻汤对模型动物肠黏膜屏障及血清炎症因子的干预作用予以进一步验证,拟为中医药治疗AP提供研究依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 24只清洁级雄性SD大鼠,鼠龄8周,体重为(200±20)g,购自湖南省长沙市天勤生物技术有限公司[许可证号SCXK(湘)2019-0014],在广西中医药大学第一附属医院医学分子生物学实验室饲养[许可证号SYXK(桂)2019-0001],饲养温度为(22±2)℃,光照与黑暗每12h交替进行,动物自由饮水和摄食并分笼喂养,经过1周适应喂养后开始实验。

1.2 药品及主要试剂 清解化攻汤(由柴胡、黄芩、大黄、枳实、厚朴等药物组成,专利号:ZL201811021893.2,由广西中医药大学第一附属医院制剂室制作),用药前先将药液浓缩成3.6g/ml。注射用乌司他丁(国药准字H19990134),雨蛙素(17650-98-5,上海源叶生物科技有限公司),脂多糖(L2880,美国Sigma),血清淀粉

酶检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所。大鼠的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-10(IL-10)及D-乳酸、内毒素酶联免疫分析(ELISA)试剂盒为贝茵莱生物科技有限公司生产。Occludin抗体为博奥森生物生物技术有限公司生产。

1.3 动物造模、分组及干预 采用腹腔注射雨蛙素及脂多糖进行大鼠AP造模,雨蛙素每次按50 μ g/kg剂量注射,1次/h,连续腹腔注射6次,最后1次注射后按10mg/kg的剂量立即腹腔注射脂多糖。24只SD大鼠随机分成假造模组、模型组、西药组和中药组,每组各6只。模型组、西药组及中药组按上述方法造AP模型,而假造模组则每次同时予腹腔注射与雨蛙素等量的0.9%氯化钠溶液,1次/h,连续6次,最后1次注射后亦立即腹腔注射与脂多糖等量的0.9%氯化钠溶液。干预上,中药组予清解化攻汤灌胃,每次给药剂量为9g/kg,分别于造模完成后立即给药以及每隔6h给药1次,共给药3次;西药组予乌司他丁尾静脉注射,每次给药剂量为7.5 \times 10³U/kg,分别于造模完成后立即给药以及每隔6h给药1次,共给药3次;模型组及假造模组用等量的0.9%氯化钠溶液灌胃,灌胃时间和频次同中药组。

1.4 标本采集 造模完成后13h(即最后1次给药1h后),以3ml/kg剂量腹腔注射10%的水合氯醛,待成功麻醉后,开腹并经腹主动脉采血,静置2h后以4℃的温度按3000r/min的速度离心10min后取上清,放在-80℃超低温冰箱冻存备用。取回肠靠近回盲部末段10cm处的回肠组织,一部分回肠组织立即予4%多聚甲醛固定,余回肠组织经0.9%氯化钠溶液冲洗后迅速放于无菌冻存管中,冻存于-80℃超低温冰箱备用。

1.5 回肠组织病理学观察 固定胰腺和回肠组织后,予石蜡包埋,经过切片和苏木素伊红(HE)染色后,通过电子光镜查看组织切片的病理改变。

1.6 血清淀粉酶水平检测及ELISA法检测血清相关指标 血清淀粉酶的检测严格按照淀粉酶检测试剂盒所述操作要求逐步进行检测。另外,血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-10、D-乳酸及内毒素水平的检测严格按照所对应的ELISA试剂盒中说明书所述的操作方法和步骤进行检测。

1.7 回肠Occludin蛋白表达量检测 采用Western blot法对回肠组织中Occludin蛋白表达水平进行检

测,从-80℃超低温冰箱将回肠组织取出,剪碎、匀浆并离心后取上清液得到总蛋白,采用SDS-PAGE电泳使不同的蛋白分离,转膜后封闭,孵育Occludin抗体予4℃过夜,漂洗3次后予二抗室温孵育1h,漂洗3次后加入ECL试剂发光,在成像仪中曝光并拍照,Image J软件分析记录灰度值并予以进一步分析。

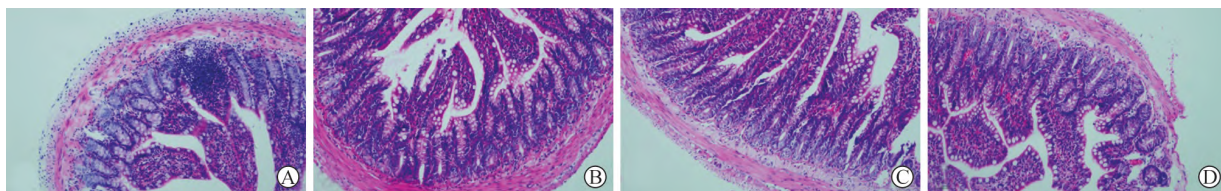
1.8 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行分析。计量资料以均数±标准差表示,当数据呈正态分布并且方差齐时,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD法;当数据呈非正态分布或方差不齐时,采用非参数秩和检验; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠的一般状态观察 造模完成后13h,假造模组大鼠无明显异常表现,与假造模组比较,模型组大鼠

精神状态明显变差,部分大鼠出现紧张、烦躁和易激惹,呼吸偏快、弓背屈腹;西药组和中药组大鼠精神状态稍差,部分略见紧张,偶见烦躁和易激惹,部分呼吸稍增快,偶见弓背屈腹。

2.2 大鼠回肠黏膜病理改变 见图1。镜下观察可发现,假造模组回肠黏膜绒毛完整,上皮间隙未见明显增宽,轻度与固有层分离,炎性细胞浸润不明显,偶可见固有层轻度充血。模型组回肠黏膜绒毛略不规整或破损,肠上皮间隙稍见增宽,与固有层分离增大,局部炎性细胞浸润增多,内皮下及固有层充血及出血明显增多。西药组和中药组黏膜破损程度相对模型组较轻,肠上皮间隙增宽不明显,与固有层稍有分离,较模型组减轻,局部炎性细胞浸润比模型组减轻,两组可见内皮下及固有层散在充血与模型组相似,但未见明显出血,西药组和中药组比模型组病理改变明显减轻。



A:假造模组;B:模型组;C:西药组;D:中药组

图1 各组大鼠回肠组织病理变化(HE染色,×200)

2.3 各组大鼠血清淀粉酶及炎症因子水平比较 见表1。与假造模组比较,模型组大鼠血清淀粉酶水平明显升高($P < 0.01$);与模型组比较,西药组及中药组均下降明显($P < 0.01$);与西药组比较,中药组略有下降,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与假造模组比较,模型组血清TNF- α 水平明显升高($P < 0.01$);与模型组比较,西药组及中药组均明显下降($P < 0.01$);且对比西药组,中药组降幅更大($P < 0.05$)。与假造模组

比较,模型组大鼠的血清IL-1 β 水平明显上升($P < 0.01$);与模型组比较,西药组及中药组均明显下降($P < 0.01$);与西药组比较,中药组略有下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。与假造模组比较,模型组血清IL-10水平明显升高($P < 0.01$);与模型组比较,西药组及中药组均有所升高($P < 0.01$);与西药组比较,中药组增高更明显,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 各组大鼠血清淀粉酶、TNF- α 、IL-1 β 及IL-10水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清淀粉酶(U/L)	TNF- α (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	IL-10(pg/ml)
假造模组	5	784.53±57.54	52.26±5.97	77.18±7.85	29.57±2.36
模型组	5	2411.09±154.43*	258.61±15.04*	221.29±13.38*	55.23±2.89*
西药组	5	1888.47±111.23 Δ	216.74±12.81 Δ	191.43±12.29 Δ	66.85±3.45 Δ
中药组	5	1740.15±100.74 Δ	196.16±14.29 Δ \blacktriangle	179.54±11.31 Δ	69.93±3.67 Δ

注:与假造模组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$;与西药组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

2.4 各组大鼠血清D-乳酸及内毒素水平比较 见表2。与假造模组比较,模型组大鼠血清D-乳酸水平显著提升($P < 0.01$);与模型组比较,西药组及中药组均明显下降($P < 0.01$);中药组较西药组降幅更明显($P < 0.05$)。与假造模组比较,模型组大鼠血清内毒素水平显著提升($P < 0.01$);与模型组比较,西药组及中药组均明显下降($P < 0.01$);中药组较西药组降幅

更大,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 各组大鼠血清D-乳酸及内毒素水平比较(ng/ml)

组别	n	D-乳酸	内毒素
假造模组	5	821.75±74.53	0.83±0.06
模型组	5	2834.47±166.58*	2.34±0.15*
西药组	5	2036.07±143.79 Δ	1.96±0.12 Δ
中药组	5	1850.41±122.33 Δ \blacktriangle	1.80±0.13 Δ \blacktriangle

注:与假造模组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$;与西药组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

2.5 各组大鼠回肠 Occludin 蛋白相对表达量比较见表 3(图 2)。与假造模组比较,模型组大鼠回肠黏膜组织 Occludin 的相对表达量明显下降($P < 0.01$);与模型组比较,西药组及中药组均明显增高($P < 0.01$);中药组较西药组增幅更大,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 各组大鼠回肠 Occludin 蛋白相对表达量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	回肠 Occludin 蛋白
假造模组	3	1.39±0.01
模型组	3	0.60±0.09*
西药组	3	0.92±0.10 Δ
中药组	3	1.04±0.12 Δ

注:与假造模组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$

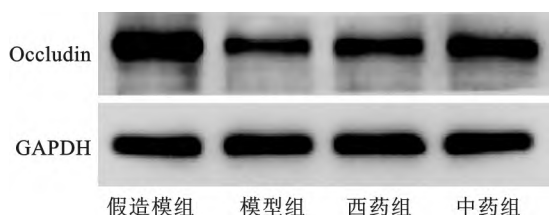


图 2 各组大鼠回肠 Occludin 蛋白条带图

3 讨论

至今为止 AP 的病死率仍偏高,且国内发病率逐年增加,然而其发病机制目前仍未完全清楚。经研究发现,AP 的死亡与持续的全身炎症反应综合征(SIRS)密切相关,而 MODS、胰腺或胰周继发性感染是引起该病死亡的关键因素^[8-9]。肠黏膜屏障损伤是 AP 的主要并发症之一,是导致肠道细菌移位并进一步诱发胰腺组织感染、坏死和 MODS 以及因此使 AP 向重症发展甚至导致死亡的重要因素^[10]。而肠黏膜屏障损伤与炎症因子的大量释放关系密切^[3-4],且后者可引发“瀑布样级联反应”亦是引起 SIRS 和 MODS 发生以及使 AP 病情进展的重要原因^[11-12]。由此可知,对肠黏膜屏障的保护以及对炎症因子过度释放的调控,在预防 AP 往重症发展并降低其病死率中起着非常重要的作用。乌司他丁属于胰蛋白酶抑制剂,为治疗 AP 的常用药物,临床应用可改善患者的临床结局^[13-15],可抑制 TNF- α 、IL-6 等炎症因子释放,减轻炎症反应并可改善患者肠黏膜屏障功能,减少肠内细菌和内毒素移位的发生^[16-17]。

AP 主要归属于中医的“腹痛”“脾心痛”“胃心痛”“胰瘕”范畴,广西名中医陈国忠教授结合 AP 的发病规律以及广西所处岭南地带多湿多热的气候环境特点,将 AP 发病主要归结于“湿”“热”“毒”“瘀”四大关键病机,由于湿热毒瘀郁滞中焦,导致气机阻滞、腑气不通,而且气机阻滞、腑气不通为贯穿 AP 早期的基本病机。因此陈教授认为,对 AP 发病早期予清解化攻

汤治疗,以清热解毒化湿、活血化瘀攻下为主要功效,准确靶向上述关键病机和腑气不通的基本病机。该方组方包括柴胡、黄芩、大黄、枳实、厚朴等药物,在临床治疗上可有效缓解 AP 症状、保护肠黏膜屏障以及降低血清 TNF- α 等炎症因子水平^[5-7]。因此,本研究拟通过在 AP 大鼠上的实验研究对该方的干预作用加以验证。

在健康人的肠道中,在肠黏膜屏障和各种结构的作用下,肠腔内的细菌及其产物难以进入血液循环^[18],肠黏膜屏障是抵御肠道内细菌入侵的重要屏障。AP 发生发展中多种因素作用导致肠黏膜屏障损伤,此时 Occludin 等肠黏膜上的紧密连接蛋白表达减少,肠道通透性增加,大量细菌及内毒素、D-乳酸等毒素产物可通过肠屏障进入血液循环^[19-21],进而加重 SIRS、引发感染及促使 MODS 的发生^[22],是促使 AP 往重症发展的重要环节^[23]。而维持人体正常的肠道黏膜结构及功能的完整性,可有效避免肠道细菌移位,从而减少继发感染的发生^[24]。本研究结果表明,清解化攻汤可减轻 AP 大鼠回肠黏膜的病理损伤,降低大鼠血清内毒素及 D-乳酸水平,并可增加其回肠黏膜上紧密连接蛋白 Occludin 的表达,提示清解化攻汤对 AP 大鼠肠黏膜屏障损伤有较好的保护作用。

在炎症因子方面,AP 发病早期的无菌性化学性炎症可激活多种炎症通路,进一步促进炎症因子、趋化因子、血小板激活因子和黏附分子的表达,TNF- α 、IL-1 β 等多种炎症因子的大量释放,可进一步促使中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞激活并向胰腺及局部浸润,加剧了腺体损伤和局部炎症反应。TNF- α 及 IL-1 β 作为促炎细胞因子,是 AP 发展中最密切相关的炎性细胞因子,可启动对胰腺腺泡细胞损伤的炎症反应,也是介导更多炎性细胞因子从胰腺组织或其他组织释放的初始因子,可进一步诱导 IL-6 等炎症因子的产生和释放,使局部炎症向全身炎症反应发展。因此,TNF- α 及 IL-1 β 等炎症因子与重症 AP 及其并发的 SIRS 和 MODS 关系密切^[25]。而抗炎细胞因子 IL-10 是一种负反馈调节细胞因子,可由巨噬细胞和树突状细胞分泌并反过来抑制这些细胞的活化,该细胞因子水平的上调,抑制 TNF- α 、IL-6、IL-1 和 IL-12 等巨噬细胞分泌的炎症因子的表达,还可通过抑制巨噬细胞和树突状细胞上共刺激物和主要组织相容性复合体 II 的表达来抑制 T 细胞活化^[26-27]。在 AP 发病早期,快速产生大量的炎症因子,其中以 TNF- α 、IL-1 β 等促炎细胞因子的大量释放为主,引起与 IL-10 等抑炎细胞因子的不平衡,最终导致炎症因子的瀑布级联样释放、炎症反应的进一步加重以及由局部扩大向全身,诱发及加重

SIRS甚至MODS的发生。因此,减轻炎症反应的关键还在于对炎症因子的调控。本研究发​​现清解化攻汤可降低AP大鼠血清促炎细胞因子 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 的水平,提高血清抑炎细胞因子 $IL-10$ 的水平,提示清解化攻汤对AP大鼠血清炎症因子有明显的调控作用。

综上所述,本研究表明清解化攻汤对AP大鼠的肠黏膜屏障有一定的保护作用,而且该方可降低血清促炎细胞因子水平,提高抑炎细胞因子水平,对AP大鼠血清炎症因子有明显的调控作用,可为后续进一步对中医药治疗AP的研究提供依据。

参考文献

[1] 杜奕奇,陈其奎,李宏宇,等.中国急性胰腺炎诊治指南(2019年,沈阳)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(12):2706-2711.

[2] Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis[J]. Lancet, 2020, 396(10252):726-734.

[3] Li XY, He C, Zhu Y, et al. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(18):2187-2193.

[4] 陈辉,兰涛.肠黏膜屏障功能障碍在重症急性胰腺炎中的研究进展[J].中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2016, 10(6):659-662.

[5] 吴瑕,陈国忠,彭飞燕,等.清解化攻汤治疗急性胰腺炎验案举隅[J].辽宁中医杂志,2020,47(7):160-163.

[6] 郑日辉,陈国忠,唐曦平,等.清解化攻汤结合西医常规疗法治疗重症急性胰腺炎早期合并胆石症(胆总管结石)临床研究[J].国际中医中药杂志,2022,44(2):145-149.

[7] 杨成宁,刘礼剑,刘锴荣,等.清解化攻方辅助治疗瘀毒互结型高脂血症性急性胰腺炎的临床观察[J].广西医学, 2021, 43(24):2928-2932.

[8] Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis[J]. Pancreatology, 2013, 13(4):1-15.

[9] Guo ZZ, Wang P, Yi ZH, et al. The crosstalk between gut inflammation and gastrointestinal disorders during acute pancreatitis[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(7):1051-1062.

[10] Liu J, Huang L, Luo M, et al. Bacterial translocation in acute pancreatitis[J]. Crit Rev Microbiol, 2019, 45(5):539-547.

[11] Jakkampudi A, Jangala R, Reddy BR, et al. $NF-\kappa B$ in acute pancreatitis; Mechanisms and therapeutic potential[J]. Pancreatology, 2016, 16(4):477-488.

[12] 王娜娜,刘庆民. $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $NF-\kappa B$ 及其抑制剂与急性胰腺炎研究进展[J].中华消化病与影像杂志:电子版, 2015, 5(5):253-255.

[13] 余丹青,鲁海燕,呼帮传,等.乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的疗效及可能机制[J].中国临床药理学杂志,2017, 26(5):283-287.

[14] He HW, Zhang H. The efficacy of different doses of ulinastatin in the treatment of severe acute pancreatitis[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(3):730-737.

[15] Wang LZ, Luo MY, Zhang JS, et al. Effect of ulinastatin on serum inflammatory factors in Asian patients with acute pancreatitis before and after treatment: A meta-analysis[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2016, 54(11):890-898.

[16] 姜志明,鲁召欣,张明,等.乌司他丁对重症急性胰腺炎患者肠道黏膜屏障功能的影响[J].中国医药导报, 2011, 8(13):16-17, 21.

[17] 田永超.脓毒症肠黏膜屏障功能障碍防治研究进展[J].陕西医学杂志,2020,49(4):510-513.

[18] Zhang M, Zhu HM, He F, et al. Association between acute pancreatitis and small intestinal bacterial overgrowth assessed by hydrogen breath test[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(48):8591-8596.

[19] Ghosh SS, Wang J, Yannie PJ, et al. Intestinal barrier dysfunction, lps translocation, and disease development[J]. J Endocr Soc, 2020, 4(2):39.

[20] He W, Wang Y, Wang P, et al. Intestinal barrier dysfunction in severe burn injury[J]. Burns Trauma, 2019, 7:24.

[21] Wang B, Lin W. Edaravone protects against pancreatic and intestinal injury after acute pancreatitis via nuclear factor- κB signaling in mice[J]. Biol Pharm Bull, 2020, 43(3):509-515.

[22] Zhang XM, Zhang ZY, Zhang CH, et al. Intestinal microbial community differs between acute pancreatitis patients and healthy volunteers[J]. Biomed Environ Sci, 2018, 31(1):81-86.

[23] Deng WS, Zhang J, Ju H, et al. Arpin contributes to bacterial translocation and development of severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(14):4293-4301.

[24] 杜姗,卜爱.肠内营养治疗在重症监护室重症急性胰腺炎治疗中的临床研究[J].陕西医学杂志,2019, 48(7):913-915.

[25] 马明和,刘永萍,刘萍,等.攻下清热活血方对重症急性胰腺炎大鼠血清相关炎症因子及肠黏膜屏障功能的影响研究[J].陕西中医,2020,41(8):1051-1054.

[26] Palathingal BE, George J, Tarique M, et al. Pirfenidone increases $IL-10$ and improves acute pancreatitis in multiple clinically relevant murine models[J]. JCI Insight, 2022, 7(2):141108.

[27] 季华庆,杨平.血必净注射液联合乌司他丁对重症急性胰腺炎患者临床疗效及对血清炎症因子水平的影响[J].陕西中医,2017,38(7):909-910.

(收稿:2022-06-02)

审稿人:梁雪