

## 中医药干预 Nrf2/HO-1 信号通路治疗急性胰腺炎的研究进展

辛宛铃<sup>1,2</sup>, 王宁<sup>1,2</sup>, 梁岑怡<sup>1,2</sup>, 祖悦<sup>1,2</sup>, 李偲嘉<sup>1,2</sup>, 冯敏超<sup>1</sup>, 陈国忠<sup>2\*</sup>

(1. 广西中医药大学, 南宁 530001;

2. 广西中医药大学第一附属医院, 南宁 530023)

**[摘要]** 急性胰腺炎(AP)是临床常见的急腹症,具有起病急、发展快、病情重、并发症多、致死率高等特点。早期阶段如果治疗不及时可向重症急性胰腺炎(SAP)发展。AP发病机制繁杂,涉及多个细胞分子层面。目前已经明确氧化应激和活性氧(ROS)的生成参与了AP的生理病理过程,这与胰腺细胞内的抗氧化酶数量少及活性低有关。核转录因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)是维持组织细胞内氧化还原平衡的“金钥匙”,通过与下游血红素加氧酶-1(HO-1)等抗氧化酶协作,构成了体内对抗氧化反应和炎症的重要信号通路。中药因其多成分、多靶点、多给药方式、多方剂等特点在治疗疾病方面有着独特疗效。基于中西医协同理念,目前中药在治疗AP方面也逐渐成为新热潮。AP胰腺组织中氧化应激水平与Nrf2/HO-1信号通路处于一个动态变化的过程,通过中医药干预可以有效清除ROS,影响炎症途径,减少氧化应激损伤,从而起到保护胰腺的作用,提示该通路在AP中有着重要作用。该文就近年来关于中医药调控Nrf2/HO-1信号通路治疗AP的相关文献进行梳理阐述,总结出以该通路为靶点的中药单体主要以清热解毒类、活血化瘀类、益气温中类为主,中药复方包括茵陈蒿汤、清胰Ⅱ号等,以期为AP疾病的防治及进一步的药物开发提供新方向。

**[关键词]** 急性胰腺炎; 氧化应激; 核转录因子E<sub>2</sub>相关因子2/下游血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1)信号通路; 中医药; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R2-031;R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2024)05-0265-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230921 [增强出版附件] 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230302.1006.002>

[网络出版日期] 2023-03-02 16:48:22

### Research Progress of Traditional Chinese Medicine Intervention in Nrf2/HO-1 Signaling Pathway for Acute Pancreatitis: A Review

XIN Wanling<sup>1,2</sup>, WANG Ning<sup>1,2</sup>, LIANG Cenyi<sup>1,2</sup>, ZU Yue<sup>1,2</sup>, LI Sijia<sup>1,2</sup>, FENG Minchao<sup>1</sup>,  
CHEN Guozhong<sup>2\*</sup>

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

**[Abstract]** Acute pancreatitis (AP) is a common clinical acute abdominal disease, which is characterized by acute onset, rapid development, severe disease, many complications, and high mortality rate. It can progress to severe AP (SAP) if not treated promptly in the early stage. The pathogenesis of AP is complex and involves multiple cellular and molecular levels. It is now clear that oxidative stress and reactive oxygen species (ROS) production are involved in the physiopathological process of AP, which is associated with a low quantity and activity of antioxidant enzymes in pancreatic cells. Nuclear factor E<sub>2</sub>-related factor 2 (Nrf2) serves as the "golden key" to maintain redox homeostasis in tissue cells and constitutes an important signaling pathway for antioxidant response and inflammation *in vivo* by collaborating with downstream antioxidant enzymes such as

[收稿日期] 2022-10-31

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82160890)

[第一作者] 辛宛铃,在读硕士,住院医师,从事中医药防治脾胃病研究,E-mail:1171976362@qq.com

[通信作者] \* 陈国忠,博士,主任医师,从事中医药防治脾胃病研究, E-mail:cheninjp@163.com

heme oxygenase-1 (HO-1). Traditional Chinese medicine has unique efficacy in treating diseases due to its multi-component, multi-target, multi-drug delivery, and multi-formulation characteristics. Based on the concept of synergy between traditional Chinese and Western medicine, traditional Chinese medicine is becoming a new craze in the treatment of AP. The level of oxidative stress and Nrf2/HO-1 signaling pathway in AP pancreatic tissue are in a dynamic change process, and the intervention of traditional Chinese medicine can clean ROS production, affect the inflammatory pathway, and reduce oxidative stress damage, so as to protect against pancreatic injury. This suggests that this pathway plays an important role in AP. This article reviews the recent literature on the regulation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway by traditional Chinese medicine for AP and summarizes that the monomers of traditional Chinese medicine targeting this pathway are mainly heat-clearing and detoxifying, blood-activating and blood-stasis-removing, and Qi benefiting and middle warming, and the compounds of traditional Chinese medicine include Yinchenhao Decoction and QingYi II, so as to provide a new direction for the prevention and treatment of AP and further drug development.

**[Keywords]** acute pancreatitis; oxidative stress; nuclear factor E<sub>2</sub>-related factor 2/heme oxygenase-1 (Nrf2/HO-1) signaling pathway; traditional Chinese medicine; research progress

急性胰腺炎(AP)是由多种因素引起的与胰腺及其他器官组织损伤和坏死相关的炎症性疾病<sup>[1]</sup>。AP病程具有一定的自限性,临床上大部分为轻症患者;据调查显示,仍有20%的患者因伴有明显的局部组织坏死而发展成重症急性胰腺炎(SAP),引起持续的全身炎症反应及多器官功能衰竭,增加死亡风险<sup>[2]</sup>。氧化应激是AP的重要发病机制之一。当氧化损伤发生时,体内的抗氧化防御系统与活性氧(ROS)的产生之间存在不平衡,受损的胰腺细胞产生大量的ROS,激活炎症级联反应致使AP发生<sup>[3-4]</sup>。核转录因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)/血红素加氧酶-1(HO-1)信号通路具有强大的抗氧化、抗炎、调节自噬等作用,在维持氧化还原平衡方面扮演着重要角色,广泛用于治疗神经退行性病变、老年性黄斑、癌症等<sup>[5]</sup>。研究发现胰腺腺泡细胞内的氧化应激及炎症水平的减少亦与Nrf2/HO-1信号通路的激活有关,提示该信号通路可能成为治疗AP的新方向<sup>[6]</sup>。目前关于AP的有效治疗仍是一个大的挑战,中医药已然成为治疗该病不可或缺的一部分。近年来多个实验团队以Nrf2/HO-1信号通路为切入点,开展了许多中医药治疗AP的相关实验性研究。基于此,本文就该通路及AP之间的关系及中医药治疗进行梳理总结。

### 1 Nrf2/HO-1信号通路概述

转录因子Nrf2是细胞氧化还原平衡的关键调控者,共含有7个Nrf2-ECH同源结构域(Neh1~Neh7)<sup>[7]</sup>。在生理状态下,Nrf2中的Neh2结构域与Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)在胞质内稳定结合并处于非活性状态。Keap1是泛素-蛋白质

连接酶E3(E3)的适应蛋白,负责Nrf2的持续泛素化和降解<sup>[8]</sup>。当大量ROS刺激细胞发生氧化应激时,Nrf2被磷酸化与Keap1解离并发生核易位,在核内与抗氧化反应元件(ARE)相结合,诱导下游HO-1、醌氧化还原酶1(NQO1)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)及超氧化物歧化酶(SOD)等抗氧化酶表达,发挥抗氧化及抗炎作用<sup>[9-10]</sup>。HO-1则被认为是促进Nrf2抗氧化和抗炎的重要媒介<sup>[11]</sup>。HO-1是一种诱导型保护蛋白,在胃肠道、胰腺、肝脏等消化器官高度表达,具有降解血红素为一氧化碳(CO)、游离铁(Fe<sup>2+</sup>)和胆绿素的作用。这些酶降解物构成内源性保护物质,增强机体抗炎及抗氧化能力<sup>[12-13]</sup>。

### 2 Nrf2/HO-1信号通路与AP的关系

氧化应激在胰腺炎的发病机制和炎症信号通路的激活中起着重要作用<sup>[14]</sup>。胰腺组织中的星状细胞(PSCs)是氧化应激信号通路的传感器。当氧化应激刺激PSCs活化时,胰腺纤维化进程加剧,并与ROS的水平成正相关;另一方面,炎症途径被激活,分泌的促炎因子促进胰腺细胞死亡,诱导急性胰腺炎及相关并发症的发生<sup>[15]</sup>。Nrf2/HO-1信号通路得到激活,则可以清除ROS,减少核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)的产生及炎症因子的释放,最终改善SAP及相关的器官损伤<sup>[3,16-18]</sup>。若Nrf2缺失或被敲除,胰腺细胞则更容易被ROS、炎症物质及有毒代谢产物损伤<sup>[19]</sup>。GPx、SOD和丙二醛(MDA)是用来评估氧化应激反应和抗氧化能力的3种物质。氧化应激状态下,细胞内的MDA的水平增加,SOD、GPx的水平下降<sup>[4,20-21]</sup>。卢一琛等<sup>[6]</sup>在SAP大鼠模型体内发

现 Nrf2 核易位受到明显抑制,血清 SOD、谷胱甘肽(GSH)水平下降,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素- $1\beta$ (IL- $1\beta$ )等炎症因子及 MDA 水平上升,大鼠出现明显的出血、水肿、腺泡细胞坏死,提示 SAP 的发生 Nrf2/HO-1 的表达水平相关。李建等<sup>[22]</sup>在牛磺胆酸钠建造的 SAP 大鼠模型中检测到胰腺组织内的 ROS、MDA 和 Fe<sup>2+</sup> 含量增高,血清淀粉酶及转氨酶等胰腺、肝脏标志物升高,说明铁死亡参与了 SAP 肝损伤。当增加 Nrf2、HO-1、谷胱甘肽合成酶(GSS)、GPx4 等蛋白的表达时,形成 Nrf2-抗铁死亡轴可以对抗铁死亡,减轻氧化应激反应。肠道菌群失调及肠黏膜屏障受损是 SAP 主要并发症之一,通过调节胰腺中的 TLR4/NF- $\kappa$ B 和 Nrf2 信号通路,可以使肠道紧密连接蛋白的表达增强,恢复肠道通透性、减少细菌和内毒素的易位,保护肠道上皮屏障的完整性,表明 Nrf2 信号通路和 NF- $\kappa$ B 炎症途径具有一定的串扰<sup>[23]</sup>。

综上所述,Nrf2/HO-1 信号轴在抗氧化、抗炎、抗铁死亡等方面发挥着重要作用,同时也是一条多脏器保护链,是抑制氧化应激、预防全身炎症反应及保护器官功能的关键信号通路。AP 的病情轻重变化及预后离不开该信号通路的参与,激活 Nrf2/HO-1 的抗氧化防御机制具有改善 AP 病情的作用,因此可以作为治疗 AP 的潜在靶点。

### 3 中医药对 AP 中 Nrf2/HO-1 信号通路的调控

AP 属于祖国医学“腹痛”“胃心痛”“脾心痛”“胰瘕”等范畴,其发病主要是因饮食不节、胆石虫积、情志失调等多种因素导致脾胃肝胆功能失调,气机紊乱,湿热、瘀毒内结,致肠腑瘀滞不通而发病,久病耗伤阴阳气血,虚实夹杂<sup>[24]</sup>,治疗总以“泻热通腑”为主<sup>[25]</sup>,兼以标本兼治。目前中药治疗 AP 已经成为临床常用的手段。

#### 3.1 中药及其活性成分

**3.1.1 清热解毒类** 丹皮酚是从中药牡丹皮中提取的一种活性成分,可以有效清除 DPPH 自由基、抑制 O<sup>2-</sup> 和 ·OH 的产生,具有一定的抗氧化、抗炎及镇痛作用<sup>[26]</sup>。张鹏等<sup>[27-28]</sup>采用 L-精氨酸构建 AP 小鼠模型,发现该药干预后可以提高 SOD 活性,降低胰腺 MDA 及 MPO 水平,同时逆转了 NF- $\kappa$ B 炎症途径,其保护胰腺氧化损伤机制与 Nrf2/HO-1 信号通路有关。栀子具有凉血解毒,清热除烦功效,栀子苷是其代表性有效成分,能够降低胰酶活性,保肝利胆及对抗氧化及炎症<sup>[29]</sup>。王丹等<sup>[30]</sup>发现栀子苷能够上调 Nrf2、HO-1 的表达,降低 SAP 大鼠体内氧

化应激、炎症水平,改善 SAP 大鼠相关的肝损害,有效清除体毒素。但近年来发现,受使用剂量、剂型及给药途径、炮制、配伍等多种因素的影响,栀子亦具有一定的肝损伤。因此临床上使用栀子治疗 AP 时需要注意其对肝脏的双重作用<sup>[31]</sup>。大黄-黄芩是治疗 AP 方剂中常用的经典药对,常见于柴芩承气汤、大柴胡汤、清胰汤等,该配伍可以调控胰腺组织中的 Nrf2 蛋白表达,并诱导下游抗氧化酶激活,从而降低体内氧化应激水平,最终发挥治疗 AP 及保护相关器官损伤的作用,且效果优于单用<sup>[32-34]</sup>。雪菊别名两色金鸡菊,《神农本草经》将其列为百草上品。姚林波等<sup>[35]</sup>发现从雪菊中分离的黄酮类化合物对坏死的胰腺腺泡细胞具有不同程度的保护作用,机制可能为增强 Nrf2/HO-1 信号表达,调节相关因子,抑制氧化应激。冰片具有清热、止痛、降温、消炎的功效,研究发现冰片通过提高 AP 患者胰腺组织中 Nrf2、SOD1、GSH 活性,降低 MPO、MDA 及炎症因子水平,改善胰腺局部血液循环,从而提高 AP 患者的抗病能力<sup>[36-37]</sup>。柴胡解热、镇痛、降温,有效成分柴胡皂苷通过影响 Keap1/Nrf2/ARE 通路抗氧化信号的表达,改善肠道微生物菌群,辅助治疗 SAP<sup>[38]</sup>。

**3.1.2 活血化瘀类** 丹参味苦、性微寒,可活血祛瘀、通经止痛、凉血消痈。实验表明,丹参提取物可以激活 Nrf2/HO-1 信号通路,增加血清 SOD、GSH 含量,降低 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-6(IL-6)、MDA 含量,减轻胰腺及线粒体损伤并改善肺功能<sup>[39-40]</sup>。银杏叶提取物含有银杏黄酮、槲皮素、银杏内酯、有机酸等多种抗氧化成分,EGB 能够作用于胰腺组织 Nrf2/ARE 通路,提高 HO-1、NQO1 和  $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸合成酶( $\gamma$ -GCS)等下游基因的表达,调节肠道紧密连接蛋白,促进肠道毛细血管屏障恢复,预防和治疗由 AP 引起的肠道损伤<sup>[41-43]</sup>。

**3.1.3 补益温中类** 甘草补脾益气,调和诸药,有“国老”之称。其活性成分如甘草酸、异甘草素通过调控 Nrf2/HO-1 信号通路,降低 AP 诱导的炎症因子和 ROS 的生成,改善胰腺病理损伤,保护肺和心肌细胞受损,修复肠道屏障<sup>[44-47]</sup>。黄芪含有多糖、皂苷等活性成分,作为“补药之长”,可益气补中,升阳固表。实验表明黄芪激活 Nrf2/HO-1 信号通路保护胰腺氧化损伤的机制具有重要临床意义<sup>[48-49]</sup>。人参皂苷 Rh<sub>3</sub> 是从人参提取的二醇四环三萜皂苷,雨蛙素诱导的 AP 小鼠模型经该药处理后,胰腺细胞中 Nrf2、HO-1 及 GPx4 等表达明显增加,升高的 Fe<sup>2+</sup> 得

到逆转,与氧化应激相关的胰腺损伤及铁死亡得到改善<sup>[50]</sup>。芍药苷来源于毛茛科植物芍药,研究表明芍药苷可以通过调节NF- $\kappa$ B来抑制炎症反应及胰腺腺泡细胞凋亡减轻大鼠AP损伤<sup>[51]</sup>,HU等<sup>[21]</sup>发现芍药苷亦可以激活Nrf2/ARE信号通路达到相同效应。枸杞子有“红宝”之称,枸杞多糖是从中提取的水溶性多糖,具有显著的抗炎及抗氧化作用。实验证明枸杞多糖通过调节Nrf2/HO-1信号通路保护雨蛙素联合脂多糖诱导的小鼠胰腺损伤<sup>[52-53]</sup>。《名医别录》载“高良姜大温,主治暴冷,胃中冷逆,霍乱腹痛”。高良姜素可以逆转L-精氨酸诱导的SAP小鼠体内低水平的Nrf2、HO-1,修复细胞内失衡的氧化还原状态,预防SAP小鼠相关的肺肾损伤<sup>[54]</sup>。

**3.2 中药复方** 茵陈蒿汤由茵陈、栀子和大黄组成,主治肝炎、黄疸、糖尿病、高脂血症、癌症等,现代研究显示茵陈蒿汤可以用于治疗急性胰腺炎,其机制可能与促进胰腺腺泡细胞凋亡、保护胰腺细胞膜系统功能、增强溶酶体膜稳定性及降低血清内毒素等有关<sup>[55]</sup>,朱天红等<sup>[56]</sup>通过实验进一步验证茵陈蒿汤还能通过抑制p62/Keap1/Nrf2信号通路缓解胰腺炎病程。清胰Ⅱ号是遵义医学院附属医院的经验方,组成包括大黄、栀子、延胡索、木香、赤芍、芒硝、厚朴等,具有清热解毒、活血化瘀、缓急止痛等功效。雨蛙素诱导的AP小鼠模型经其治疗后,胰腺组织中Nrf2、Keap1及相关抗氧化酶NQO1、HO-1、谷胱甘肽合成的限速酶(Gclc)基因的mRNA水平得到上调,提示清胰Ⅱ号可以干预Nrf2/HO-1信号通路抵抗AP触发的炎症级联反应<sup>[57]</sup>。导赤散源于宋代钱乙《小儿药证直诀》,有治“心火下移小肠”之功<sup>[58]</sup>。由牛磺胆酸钠诱导的SAP小鼠可以并发十二指肠、结肠及心脏的病理损伤。中医认为心与小肠互为表里,YAO等<sup>[59]</sup>证实了导赤散可以作用于Nrf2/HO-1/HMGB1轴调节SOD、MDA及胰腺、心脏标志物,从而抑制氧化应激和炎症,防止SAP相关的肠道和心脏损伤。柴芩承气汤是临床常用的治疗急性胰腺炎的经典名方,功擅泻下攻积、清热解毒及活血化瘀,在减少胰酶释放、清除ROS及氧自由基、抑制炎症反应、改善胃肠功能等方面有显著疗效,这与Nrf2/HO-1信号表达有着密切联系<sup>[60-61]</sup>。柴黄清胰活血方是西南医科大学附属医院院内制剂,功擅清热解毒、泻热通腑、行气止痛、活血化瘀,实验表明该方可以上调HO-1、SOD、GSH-Px表达,以平衡氧化和抗氧化系统辅助治疗SAP<sup>[62]</sup>。大柴胡汤是仲景名方,药理学研究显示该

方具有抗炎,调节胃肠道功能,减轻疼痛及胰腺缺血症状,减少毒源,抑制肠源性内毒素的吸收等作用,是腑实热结型AP的常用方<sup>[63]</sup>。动物实验表明,大柴胡汤通过增加HO-1表达及抑制p38 MAPK/NF- $\kappa$ B通路,减轻胰腺及肺组织水肿、坏死、出血及炎症细胞浸润<sup>[64]</sup>。参麦注射液主要含有人参皂苷、人参多糖、甾苷、有机酸等有效成分,能够加强机体器官抗应激能力,调节和促进机体免疫功能,常用于心肺功能不全患者<sup>[65]</sup>。研究表明,参麦注射液也可用于治疗AP等消化系统性疾病,其作用机制为上调HO-1的表达,提高SOD活性,下调MPO和MDA含量,降低TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 含量及胱天蛋白酶-3(Caspase-3)表达,具有显著的抗氧化、抗炎和抗凋亡作用<sup>[66]</sup>。

现代药理学研究显示许多中药及其活性成分、中药复方可以调控Nrf2/HO-1信号通路起到治疗AP的作用,中医药干预AP中Nrf2/HO-1通路的作用机制具体详见增强出版附加材料、图1。

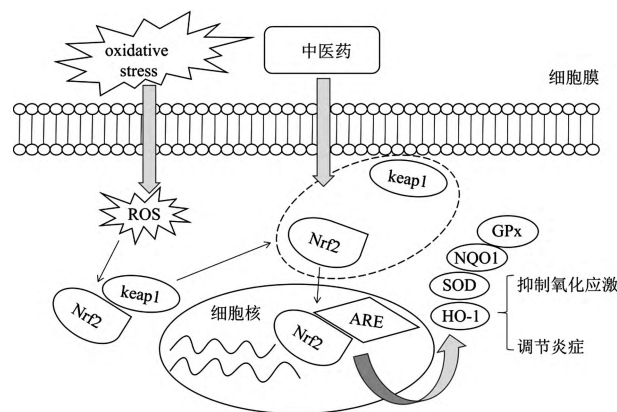


图1 中医药干预胰腺细胞Nrf2/HO-1信号通路治疗AP的机制  
Fig. 1 Mechanism of traditional Chinese medicine intervention of Nrf2/HO-1 signaling pathway in pancreatic cells to treat AP

#### 4 总结与展望

Nrf2/HO-1信号通路作为抗氧化最经典的信号途径,在抗氧化、抗炎、调节自噬、抗凋亡等发挥着重要作用。近年来关于Nrf2/HO-1信号轴在AP病程的调节也常常被报道。中药也因其多成分、多途径、多靶点、毒性小的特有优势成为治疗AP的研究热点。基于此开展了诸多关于中药调控该信号通路治疗AP的基础或实验研究。本文通过对治疗AP的相关中药进行梳理总结,发现大量中药有效成分可以作用于Nrf2/HO-1信号途径抑制氧化应激,减轻炎症,保护多脏器损伤,从而改善AP。药物活性成分及其提取物主要集中在清热解毒、活血化瘀、

益气温中三类,其中以大黄、黄芩、柴胡、芍药、甘草、丹参的使用频次最高;中药复方以大承气汤为基础方,按照君臣佐使配伍,多种药物协同作用发挥疗效。基于中医学整体观念,明确病因病机,才能把握疾病的态势,精准辨证打靶,才能更加深入了解中医药对AP中Nrf2/HO-1通路的干预机制。

综上所述,氧化应激与AP的发病机制密切相关,Nrf2/HO-1是一条兼具抗氧化及抗炎作用的多脏器保护链。通过对中药靶向调控Nrf2/HO-1信号及其相关因子防治AP的研究梳理归纳,揭示了Nrf2/HO-1信号通路在AP中的重要作用。虽然中药对该通路的研究作用机制渐趋明朗,但是关于中药单体及复方靶向Nrf2/HO-1信号通路及其信号因子治疗AP的生物学基础和相互作用机制的系统性研究仍相关较少,因此今后有待更进一步充分挖掘更多更优的中药及复方。

[参考文献]

- [1] HABTEZION A, GUKOVSKAYA A S, PANDOL S J. Acute pancreatitis: A multifaceted set of organelle and cellular interactions[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7):1941-1950.
- [2] GARG P K, SINGH V P. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7):2008-2023.
- [3] MEI Q, DENG G, HUANG Z, et al. Porous COS@SiO<sub>2</sub> nanocomposites ameliorate severe acute pancreatitis and associated lung injury by regulating the Nrf2 signaling pathway in mice[J]. *Front Chem*, 2020, doi: 10.3389/fchem.2020.00720.
- [4] PĂDUREANU V, FLORESCU D N, PĂDUREANU R, et al. Role of antioxidants and oxidative stress in the evolution of acute pancreatitis (review)[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(3):197.
- [5] LOBODA A, DAMULEWICZ M, PYZA E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: An evolutionarily conserved mechanism[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(17):3221-3247.
- [6] 卢一琛, 吴俊, 蒋文, 等. 腹腔穿刺引流术通过激活Nrf2/HO-1通路和抑制自噬减轻大鼠重症急性胰腺炎[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(4):561-567.
- [7] BELLEZZA I, GIAMBANCO I, MINELLI A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(5):721-733.
- [8] TONELLI C, CHIO I, TUVESON D A. Transcriptional regulation by Nrf2[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(17):1727-1745.
- [9] ZHANG Z, QU J, ZHENG C, et al. Nrf2 antioxidant pathway suppresses Numb-mediated epithelial-mesenchymal transition during pulmonary fibrosis[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):83.
- [10] MA Q. Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2013, 53:401-426.
- [11] RYTER S W. Heme Oxygenase-1, a cardinal modulator of regulated cell death and inflammation [J]. *Cells*, 2021, 10(3):515.
- [12] PUENTES-PARDO J D, MORENO-SANJUAN S, CARAZO Á, et al. Heme oxygenase-1 in gastrointestinal tract health and disease [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(12):1214.
- [13] VIJAYAN V, WAGENER F, IMMENSCHUH S. The macrophage heme-heme oxygenase-1 system and its role in inflammation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 153:159-167.
- [14] YU J H, KIM H. Oxidative stress and inflammatory signaling in cerulein pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(46):17324-17329.
- [15] 魏迅, 江霞, 郑羽旋, 等. 胰腺星状细胞与胰腺疾病模型研究进展[J]. *实验动物与比较医学*, 2022, 42(2):146-151.
- [16] KONG L, ZHANG H, LU C, et al. AICAR, an AMP-activated protein kinase activator, ameliorates acute pancreatitis-associated liver injury partially through Nrf2-mediated antioxidant effects and inhibition of NLRP3 inflammasome Activation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:724514.
- [17] CORDARO M, FUSCO R, D'AMICO R, et al. Cashew (*Anacardium occidentale* L.) nuts modulate the Nrf2 and NLRP3 pathways in pancreas and lung after induction of acute pancreatitis by cerulein [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(10):992.
- [18] YAO Q, JIANG X, ZHAI Y Y, et al. Protective effects and mechanisms of bilirubin nanomedicine against acute pancreatitis [J]. *J Control Release*, 2020, 322:312-325.
- [19] 黄凯文, 李阿荣, 邓志军, 等. 荔枝核皂苷对糖调节受损大鼠胰腺组织氧化应激的改善作用及其机制[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2018, 44(4):746-752.
- [20] YANG J, TANG X, KE X, et al. Triptolide suppresses NF-κB-mediated inflammatory responses and activates expression of Nrf2-mediated antioxidant genes to alleviate caerulein-induced acute pancreatitis[J]. *Int J*

- Mol Sci, 2022, 23(3):1252.
- [21] HU Y, YANG W. Paeoniflorin can improve acute lung injury caused by severe acute pancreatitis through Nrf2/ARE pathway[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, doi: 10.1155/2022/5712219.
- [22] 李建,常东鸽,霍刘斌,等. 齐墩果酸通过Nrf2抑制铁死亡并减轻重症急性胰腺炎大鼠肝损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(8):1470-1477.
- [23] MEI Q X, HU J H, HUANG Z H, et al. Pretreatment with chitosan oligosaccharides attenuate experimental severe acute pancreatitis via inhibiting oxidative stress and modulating intestinal homeostasis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(6):942-953.
- [24] 张声生,李慧臻. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(9):4085-4088.
- [25] 文林林,汪永锋,白敏,等. 基于HMGB1/RAGE/NF- $\kappa$ B信号通路探讨大黄牡丹汤对急性胰腺炎肠损伤大鼠的干预作用及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20222239.
- [26] 张鹏,程凤琦,金圣奇,等. 丹皮酚的体内抗炎镇痛和体外抗氧化效果评价[J]. *中国兽医杂志*, 2022, 58(6):96-100.
- [27] 张鹏,李俞甫,吴尚泽,等. 丹皮酚对L-精氨酸诱导的小鼠急性胰腺炎氧化损伤的影响[J]. *畜牧兽医学报*, 2021, 52(7):1983-1990.
- [28] ZHANG P, YIN X, WANG X, et al. Paeonol protects against acute pancreatitis by Nrf2 and NF- $\kappa$ B pathways in mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2022, 74(11):1618-1628.
- [29] 史永平,孔浩天,李昊楠,等. 栀子的化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. *中草药*, 2019, 50(2):281-289.
- [30] 王丹,刘捷,张细元,等. 栀子苷通过Nrf2/Keap1/ARE通路减轻重症胰腺炎大鼠的肝损伤[J]. *长春中医药大学学报*, 2022, 38(6):631-635.
- [31] 杨新荣,窦霞,李国峰,等. 栀子肝毒性防治的研究进展[J]. *中草药*, 2022, 53(13):4170-4176.
- [32] GAO Z, SUI J, FAN R, et al. Emodin protects against acute pancreatitis-associated lung injury by inhibiting NLPR3 inflammasome activation via Nrf2/HO-1 signaling [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14:1971-1982.
- [33] 李丹,郑高明. 黄芩苷对大鼠重症急性胰腺炎肾损伤保护作用的研究[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(10):2476-2478.
- [34] 李慧艳,张超,张松,等. 大黄素和黄芩苷联用对急性胰腺炎模型大鼠Akt/Nrf2通路的影响研究[J]. *中国药房*, 2018, 29(13):1754-1759.
- [35] 姚林波,夏庆,牡丹. 雪菊中一种二氢黄酮醇糖苷对小鼠酒精性急性胰腺炎的作用研究[J]. *四川大学学报:医学版*, 2019, 50(4):533-539.
- [36] 刘千秋. 冰片芒硝外敷配合综合治疗急性胰腺炎临床观察[J]. *北方药学*, 2016, 13(11):110.
- [37] BANSOD S, CHILVERY S, SAIFI M A, et al. Borneol protects against cerulein-induced oxidative stress and inflammation in acute pancreatitis mice model [J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(4):530-539.
- [38] LI J, HAN J, LV J, et al. Saikosaponin a-induced gut microbiota changes attenuate severe acute pancreatitis through the activation of Keap1/Nrf2-ARE antioxidant signaling [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, doi: 10.1155/2020/9217219.
- [39] 杨永康,李丹. 丹参提取物调控Nrf2/ARE通路改善重症急性胰腺炎大鼠肺损伤的作用机制[J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(9):1370-1375.
- [40] CHEN W, YUAN C, LU Y, et al. Tanshinone II A protects against acute pancreatitis in mice by inhibiting oxidative stress via the Nrf2/ROS pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, doi:10.1155/2020/5390482.
- [41] 王青玲,张梦娴,周颖东,等. 银杏叶提取物通过Nrf2/HO-1信号通路减轻老年性聋大鼠耳蜗氧化应激损伤的机制[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(3):311-317.
- [42] 肖丽君,周燕,汤宇飞. 银杏叶提取物对间歇性低氧小鼠氧化应激及胰腺Nrf2-ARE通路蛋白表达的干预作用[J]. *山东医药*, 2020, 60(8):19-23.
- [43] 高吟,张立红,胡锡池,等. 银杏叶提取物通过抑制炎症和调节肠杆菌群落减轻急性胰腺炎大鼠的肠黏膜屏障损伤的机制[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(1):18-22.
- [44] 程波,李德剑,张岩,等. 甘草酸通过激活核因子E<sub>2</sub>相关因子2/血红素加氧酶1通路减轻急性胰腺炎氧化应激[J]. *中国急救医学*, 2022, 42(9):785-790.
- [45] LIU X, ZHU Q, ZHANG M, et al. Isoliquiritigenin ameliorates acute pancreatitis in mice via inhibition of oxidative stress and modulation of the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, doi: 10.1155/2018/7161592.
- [46] 郑梅,郝小龙,阴英,等. 异甘草素减轻重症急性胰腺炎小鼠心肌损伤机制[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(2):177-180.
- [47] ZHANG M, WU YQ, XIE L, et al. Isoliquiritigenin protects against pancreatic injury and intestinal dysfunction after severe acute pancreatitis via Nrf2 signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2018, doi: 10.3389/

- fphar. 2018. 00936.
- [48] 张琪,张会芳,李兆洋,等. 黄芪注射液对急性胰腺炎患者氧化应激状态及肠黏膜屏障功能的影响[J]. 吉林中医药,2021,41(12):1616-1619.
- [49] 王欣,周文勇,孙月. 黄芪总皂苷通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路缓解 L-精氨酸诱导的小鼠急性胰腺炎氧化损伤的研究[J]. 现代中药研究与实践,2022,36(3):38-42.
- [50] SHAN Y, LI J, ZHU A, et al. Ginsenoside Rg<sub>3</sub> ameliorates acute pancreatitis by activating the NRF2/HO-1-mediated ferroptosis pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2022,50(1):89.
- [51] 曾敏,杨帆. 芍药苷对大鼠急性胰腺炎的保护作用及相关机制研究[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(9):841-844.
- [52] 唐开锋,王剑虹,余家奇. 枸杞多糖在 AP 小鼠体内抗炎、抗氧化应激的作用机制[J]. 中国老年学杂志,2020,40(21):4653-4656.
- [53] XIONG G F, LI D W, ZHENG M B, et al. The effects of lycium barbarum polysaccharide (LBP) in a mouse model of cerulein-induced acute pancreatitis [J]. *Med Sci Monit*, 2019,25:3880-3886.
- [54] SONG Y D, LIU Y Y, LI D J, et al. Galangin ameliorates severe acute pancreatitis in mice by activating the nuclear factor E<sub>2</sub>-related factor 2/heme oxygenase 1 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, doi: 10. 1016/j. biopha. 2021. 112293.
- [55] 李高辉,吕文良. 简述茵陈蒿汤古今临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(7):90-95.
- [56] 朱天红,陈本启,赵伟,等. 茵陈蒿汤对重症急性胰腺炎大鼠相关急性肝损伤的作用及 p62-keap1-Nrf2 信号通路的影响[J]. 中国中医急症,2019,28(7):1167-1170.
- [57] 柳源,刘龙中,徐亚沙,等. 清胰 II 号对雨蛙素诱导的急性胰腺炎小鼠 Nrf2 相关基因水平的影响[J]. 遵义医学院学报,2017,40(1):33-37.
- [58] 田浦任,邵征洋,蔡超丽,等. 导赤散方证探析与临床应用[J]. 中国中医基础医学杂志,2021,27(3):510-512.
- [59] YAO J, MIAO Y, ZHANG Y, et al. Dao-Chi powder ameliorates pancreatitis-induced intestinal and cardiac injuries via regulating the Nrf2-Ho-1-Hmgb1 signaling pathway in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2022, doi: 10. 3389/fphar. 2022. 922130.
- [60] 孙银凤,魏莉莉,杨丹,等. 柴苓承气汤治疗重症急性胰腺炎有效性的 Meta 分析[J]. 实用中医内科杂志,2022,36(10):7-10,146-148.
- [61] YANG X, YAO L, YUAN M, et al. Transcriptomics and network pharmacology reveal the protective effect of Chaiqin Chengqi decoction on obesity-related alcohol-induced acute pancreatitis via oxidative stress and PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, doi: 10. 3389/fphar. 2022. 896523.
- [62] 晋小宁,姜朝丽,刘建琴,等. 柴黄清胰活血方对重症急性胰腺炎模型大鼠胰腺氧化应激的影响[J]. 西南医科大学学报,2021,44(4):325-332.
- [63] 陈萌,吕婵,蔡滢,等. 大柴胡汤口服联合芒硝外敷治疗 ERCP 术后胰腺炎的临床疗效研究[J]. 中药新药与临床药理,2022,33(10):1415-1421.
- [64] 范开亮. HO-1 和中药大柴胡汤对重症急性胰腺炎大鼠胰腺和肺保护机制的研究[D]. 济南:山东大学,2019.
- [65] 于齐宏,杜奕奇,李兆申,等. 参麦注射液减轻大鼠重症急性胰腺炎相关性肺损伤[J]. 第二军医大学学报,2013,34(11):1183-1186.
- [66] ZHANG F H, LIU Y, DONG X B, et al. Shenmai Injection upregulates heme oxygenase-1 to confer protection against severe acute pancreatitis[J]. *J Surg Res*, 2020,256:295-302.

[责任编辑 张丰丰]