

综述

中药复方治疗急性胰腺炎作用机制研究进展

卓玉珍¹, 崔立华¹, 李彩霞¹, 崔乃强², 张淑坤¹

摘要: 急性胰腺炎 (AP) 是由多种原因导致的胰酶过度激活和胰腺过度炎症反应为主要病理特征的常见腹部疾病。由于该病复杂的病理过程, 现有的治疗方案对于降低 AP 发病率和严重程度作用仍有限。中药复方作为治疗 AP 的有效手段, 在我国已经使用了数十年。大量的临床和基础研究都证实, 中药复方可以通过不同的作用机制对 AP 发挥治疗作用。本文就中药复方治疗 AP 的作用机制做一综述, 以期对 AP 临床治疗的发展提供新的思路和参考。

关键词: 急性胰腺炎; 中药复方; 作用机制

中图分类号: R657.5⁺¹ **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-6948(2019)03-0394-05

doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2019.03.034

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是消化科常见的急腹症, 据报道全球每 10 万人就有 13~45 人发病^[1]。2012 年修订版亚特兰大国际共识根据严重程度将本病分为 3 级: 轻度 AP(mild acute pancreatitis, MAP)、中度重症 AP(moderate severe acute pancreatitis, MSAP)、重症 AP(severe acute pancreatitis, SAP)^[2]。大约 20% 的 AP 会发展成为 SAP, 其中约 10%~30% 的 SAP 患者最终因本病死亡^[3]。多种致病因素均可导致本病的发生, 胆道疾病及酗酒是常见因素, 胰管疾病、滥用药物、缺血损伤、暴饮暴食等也能引起本病发生。该病的发病机制目前仍不是很清楚, 在长期的研究中形成了多种学说, 如胰蛋白酶过度激活导致胰腺组织自身消化, 炎症细胞因子过度激活引起过度炎症反应, 胰腺微循环障碍, 钙离子超载, 氧化应激反应, 胰腺腺泡细胞凋亡和坏死, 肠黏膜屏障受损等。对于本病的治疗, 目前仍缺乏有效的药物和方法。近年来, 由于中医药的多靶点优势, 目前已经越来越受到重视, 并且在治疗 AP 方面取得了显著的疗效。通过熟练运用中医学的辨证论治理论, 并结合临床用药指南, 使用中药复方治疗 AP 能减轻胰腺组织和其他脏器损伤, 缓解腹痛、腹胀等临床症状, 缩短病程, 有效地降低死亡率。现将近年来中药复方治疗 AP 的作用机制研究进展做一综述。

1 中医学对急性胰腺炎的认识

中医书籍中并未记载胰之名, 但在古代称之为“脾”, 在《难经》中称“散膏”, 明代李时珍《本草纲目》称“肾脂”。中医学认为, AP 的发病主要是由“散膏”失用引起的以剧

烈腹痛、腹胀、恶心呕吐为主要临床表现的疾病。根据这些临床表现, 可将其归属中医“胃心痛”“脾心痛”“结胸”“厥脱”“阳明腑实证”等病证范畴。它的发病多由饮食不节, 过食肥甘厚味, 或情志不畅导致湿热、瘀血互结, 实热积滞, 胃肠腑气不通。其发病部位虽然在“散膏”, 但与肝胆、脾胃、小肠有密切关系。病理机制主要是邪热内蕴, 气滞血瘀, 腑气不通。在治疗方面, 以通腑泄热、解毒化瘀、疏肝行气止痛为主。在历代医籍中可以发现, 古代医家常用大陷胸汤、大柴胡汤、大承气汤等治疗本病。现代研究发现, 很多中药复方用于 AP 治疗都能取得良好的疗效。

2 中药复方治疗 AP 的应用

2.1 大承气汤 大承气汤出自《伤寒论》, 由大黄、芒硝、枳实、厚朴组成, 现广泛应用于急性腹部疾病的治疗, 包括 AP。大承气汤可以抑制炎症因子释放而减轻炎症因子“瀑布”效应, 也可以减少胰腺腺泡细胞凋亡及降低肠黏膜屏障通透性, 从而缓解 AP 胰腺及其它脏器损伤。临床上用大承气汤加减治疗 AP, 可以通过减轻炎症细胞因子的表达, 降低血清淀粉酶水平, 改善患者免疫功能等作用, 改善腹痛、腹胀等临床症状, 减轻腹腔内压力, 减少平均住院时间^[4-5]。通过对大承气汤的配伍研究发现, 大承气汤治疗急性胰腺炎应重用厚朴和大黄, 为临床使用大承气汤治疗 AP 提供了有效的物质基础和理论依据^[6]。炎症信号通路的过度激活及下游炎症因子的大量释放, 是 AP 重要机制之一。研究发现, 大承气汤可以通过抑制炎症信号通路的过度激活, 如 Toll 样受体 (toll like receptor, TLR)/ 高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein box1, HMGB1)、核转录因子 (nuclear factor kappa B, NF- κ B)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路, 而减少炎症因子大量释放引起的“瀑布效应”, 从

国家中医药管理局资助项目 (2017-2018)

1. 天津市南开医院中西医结合急腹症研究所 (天津 300100)

2. 天津市南开医院肝胆胰外科一 (天津 300100)

通信作者: 张淑坤, E-mail: shu1971@163.com

而减轻过度炎症反应对组织器官的二次打击^[7]。同时还可以通过减少 SAP 大鼠白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 等促炎介质的产生, 促进白细胞介素 4、10(interleukin 4、10, IL-4、10) 等抗炎介质产生调整促炎和抗炎平衡而减轻 SAP 引起的肝组织损伤^[8]。腺泡细胞的凋亡会加重 AP 的损伤程度。张明敏等研究发现, 本方可以通过调节 AP 大鼠血清 IL-6、可溶性白细胞介素-2 受体(soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R) 水平诱导胰腺腺泡细胞凋亡, 从而减轻 SAP 的严重程度, 缓解 SAP 症状^[9]。肠黏膜通透性增加会促进细菌等有害物质进入胰腺组织加重 AP 胰腺损伤, 也增加了 MODS 的风险。大承气汤可以恢复肠黏膜屏障功能, 降低其通透性, 从而减轻 AP 胰腺损伤和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 的风险^[10]。大承气汤具有促进胃肠活动的作用。研究发现, 本方可以作为拮抗 5-羟色胺受体(5-hydroxytryptamine 7 receptor, 5-HT7R) 拮抗剂或减少 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT) 的表达, 从而缓解肠道过度松弛来促进肠功能恢复, 进而减少 SAP 肠功能障碍的发生^[11]。这些临床和实验研究都说明, 大承气汤用于治疗急性胰腺炎是安全有效的, 临床值得推广。

2.2 大黄牡丹汤 大黄牡丹汤出自经典论著《金匮要略》, 由大黄、芒硝、桃仁、牡丹皮、冬瓜仁组成。众多中医学者和专家根据临床实践和中医辨证论治的治病原则, 指出急性胰腺炎发病的根本为毒瘀互结, 治宜泻热逐瘀, 清热解毒。大黄牡丹汤中大黄、牡丹皮可凉血逐瘀、荡涤热毒瘀滞, 桃仁可活血化瘀, 芒硝可软坚散结, 导热下行, 冬瓜仁具有清肠化湿, 全方配伍, 具有泻热破瘀, 消肿散结的功效。大量研究发现, 大黄牡丹汤能够降低 AP 炎症反应和氧化损伤, 改善胰腺微循环, 抑制钙离子超载发生。临床运用本方治疗急性胰腺炎, 能有效缓解腹痛、腹胀、恶心、呕吐等临床症状, 同时可以通过降低血清脂肪酶、淀粉酶、尿淀粉酶水平, 降低 IL-1、6、TNF- α 等炎症因子水平, 提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD) 和过氧化氢酶(catalase, CAT) 水平。通过减少胰酶过度激活, 降低机体炎症反应和氧化损伤的作用, 防止疾病向危重症方向发展, 减少患者住院时间, 降低急性胰腺炎患者的死亡率^[12-13]。控制过度炎症反应是治疗 AP 的重要手段。研究发现, 大黄牡丹汤可以有效减轻炎症因子释放改善 AP 时的肝、肾组织损伤^[14]。有学者认为, 使 AP 向 SAP 转化的非常重要因素之一, 就是胰腺微循环障碍。研究发现, 大黄牡丹汤可以缓解胰腺小叶间动脉痉挛收缩, 改善胰腺毛细血管灌注, 减轻胰腺水肿或缺血, 有效改善急性胰腺炎大鼠胰腺微循环^[15]。胰腺腺泡细胞内钙离子超载被认为

是急性胰腺发病的重要机制, 大黄牡丹汤能够抑制 AP 大鼠胰腺腺泡细胞的外分泌功能和腺泡细胞内钙离子浓度, 从而减轻炎症损伤^[16]。AP 过程中分泌大量氧自由基(oxide free radical, OFR), 造成胰腺组织氧化损伤, SOD 能清除 OFR 含量。丙二醛(malondialdehyde, MDA) 可以显示机体细胞受氧自由基攻击的严重程度。研究证实^[17], 大黄牡丹汤能够提高胰腺 SOD 水平, 降低 MDA 水平降低胰腺组织氧化损伤对 AP 大鼠发挥治疗作用。因此, 大黄牡丹汤无论从临床应用还是从基础研究方面, 均对 AP 具有治疗作用, 值得临床推广。

2.3 柴芩承气汤 本方是自拟方, 由大承气汤加柴胡、黄芩化裁而来。大量研究证实, 柴芩承气汤可以通过减少炎症因子释放, 抑制腺泡细胞内钙超载, 减轻腺泡细胞凋亡和坏死, 改善胃肠道功能障碍, 减轻 AP 胰外组织损伤等作用, 发挥治疗 AP 作用。临床使用柴芩承气汤治疗急性胰腺炎, 能取得良好的疗效, 它能够降低患者血淀粉酶、脂肪酶水平, 调节患者免疫功能, 提高治疗有效率, 降低病死率, 减少并发症, 缩短住院时间, 改善预后^[18-19]。研究发现, 柴芩承气汤能够降低急性坏死性胰腺炎(acute necrotising pancreatitis, ANP) 犬肺组织巨噬细胞的 IL-1 β 蛋白表达和血清 IL-1 β 水平, 以及肌醇需要酶 1 α (inositol requiring enzyme 1 α , IRE1 α) 蛋白的表达, 并且能够降低不同时段 SAP 大鼠内毒素和炎症因子 IL-6 水平, 在一定程度上抑制炎症反应水平而减轻 AP 的病理损伤, 同时也降低了全身出现炎症反应综合征以及多器官功能受损的风险^[20-21]。同时还可以下调 AP 大鼠肺泡巨噬细胞内质网双链 RNA 依赖蛋白激酶样 ER 激酶(PKR-like ER kinase, PERK) mRNA 的表达, 在转录水平减少 IL-6 及 TNF- α 等促炎因子释放, 从而减轻急性胰腺炎 AP 大鼠胰腺炎症损伤^[22]。正常情况下, 胰腺腺泡细胞内的游离钙离子保持在一个低的稳定水平。当一些因素破坏了这种稳定, 引起胰腺腺泡细胞内游离钙离子浓度升高, 发生“钙超载”诱发线粒体损伤, 从而导致腺泡细胞损伤和胰腺炎症。柴芩承气汤可以下调腺泡细胞胆囊收缩素受 1(cholecystokinin receptor 1, CCKR1) mRNA 和蛋白表达水平, 而缓解 SAP 大鼠的钙超载从而减轻胰腺组织的损伤^[23]。此外, 柴芩承气汤还可以通过促进线粒体细胞色素 C(mitochondrial cytochrome C) 的释放, 减轻胰腺腺泡细胞的坏死, 而减轻急性胰腺炎大鼠胰腺组织损伤^[24]。胃肠道是 AP 最容易受损的器官之一, 对胃肠功能障碍进行早期的识别和治疗, 有利于急性胰腺炎的恢复和降低并发症的发生。研究发现, 本方可以促进 AP 大鼠胃肠道功能障碍的恢复, 这可能与升高 AP 大鼠平滑肌细胞内三磷酸肌醇(inositol

1,4,5-triphosphate, IP3) 水平有关。因为 IP3 可以促进钙库释放 Ca^{2+} , 从而促进平滑肌细胞收缩缓解胃肠功能障碍^[25]。肺也是易受损伤的脏器之一。当细胞受损时, 热休克蛋白 (heat shock proteins, HSPs) 表达上调, 可促进受损细胞自我修复, HSP70 是该家族主要成员之一。研究表明, 柴苓承气汤可以促进 AP 小鼠肺组织 HSP70 的表达, 从而减轻肺部炎症反应, 减轻肺组织损伤^[26]。也有研究发现, 本方可以通过减少 SAP 大鼠全身和肺组织白蛋白的渗漏而改善气道功能, 进而减轻胰腺、肺组织病理损伤^[27]。

2.4 清胰汤 (清胰颗粒) 中医治疗 AP 主要以通里攻下, 清热解毒为主法。清胰汤或清胰颗粒由柴胡、黄芩、大黄、元胡、芒硝、厚朴等中药组成, 具有清热解毒、通里泄热之功用。大量研究发现, 清胰汤或清胰颗粒可以通过减少胰酶激活, 抑制炎症信号通路激活和炎症因子释放而减轻炎症反应, 降低组织氧化损伤和保护肠道黏膜屏障功能等作用机制对 AP 发挥良好的治疗作用。临床研究证实, 它可以促进胃肠毒素排泄, 降低肠内压, 有效缓解腹痛、腹胀等临床症状, 恢复自主排便, 保护肝肾损伤, 减轻患者血、尿淀粉酶水平、血钙水平, 抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6、IL-8、IL-1、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、可溶性细胞间黏附分子-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)、降钙素原 (procalcitonin, PCT) 等炎症因子水平, 提高抗炎因子 IL-10 的水平, 从而起到平衡炎症因子水平减轻炎症反应的作用, 还可以调控 IgG、IgA、IgM 及 T 细胞亚群 CD4^+ 、 CD8^+ 水平而改善免疫^[28-29]。过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPARs) 是一类配体依赖性的 II 型核受体超家族成员, PPAR γ 作为其中一员具有减轻炎症、抗肺纤维化作用。清胰汤具有 PPAR γ 激动剂效应, 通过激活 PPAR γ 减轻炎症反应改善 SAP 大鼠肺组织病理改变及血氧饱和度, 从而对 SAP 相关急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 起治疗作用^[30]。骨髓间充质干细胞 (bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BMSCs) 可定植于因急性胰腺炎而受损的胰腺并可直接转化成为胰腺“靶组织细胞”, 或者通过分泌多种生物活性分子, 拮抗炎症因子释放, 发挥组织修复和改善器官组织功能的作用。用清胰汤联合 BMSCs 或单独使用清胰颗粒, 可以减少 SAP 大鼠 IL-6 等炎症介质释放, 降低血清中氧自由基含量, 通过降低炎症反应和氧化损伤, 减轻肺和心脏组织损伤^[31-32]。促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路是参与炎症反应的重要信号通路, 利用基因芯片技术研究发现清胰汤可以通过抑制其激活而减轻过度炎症反应, 对 SAP 大鼠起到治疗作用^[33]。张淑坤等^[34]研究也证实, 清胰颗粒可以通过抑制 p38MAPK 信号通路的激活而减轻

SAP 大鼠炎症反应。HMGB1 是炎症相关的重要核蛋白, 清胰颗粒通过抑制其表达减轻炎症反应, 从而保护 SAP 大鼠肝、肾功能^[35]。水通道蛋白 (aquaporins, AQP) 是广泛存在于动物组织器官中的一种蛋白, 在水液体代谢中起着至关重要的作用。刘晓东等^[36]研究发现, SAP 时内毒素介导的细胞因子及其他炎性介质引起的过度炎症反应使 AQP1 蛋白和 mRNA 水平降低引起肺组织水肿, 清胰汤治疗后其水平明显上升, 肺组织水肿也明显缓解。肺泡 II 型上皮细胞 (alveolar type II epithelial cell, AEC II) 凋亡在 ALI 中起重要作用, 清胰汤可以通过线粒体和死亡受体途径调节 AEC II 的凋亡从而减轻 SAP 引起的 ALI^[37]。肠道黏膜屏障功能受损, 引起细菌与内毒素移位是导致 AP 严重感染并进一步引起疾病恶化的重要原因, 因此减轻肠道黏膜屏障破坏对于治疗 AP 有重要的作用。研究发现^[38], 清胰汤可以抑制肠分泌型磷脂酶 A2 (secreted phospholipase A2, sPLA2) 的过表达, 从而减轻 SAP 引起的肠屏障损伤起到治疗 SAP 作用。赵光等^[39]也研究证实, 清胰颗粒能够增强肠黏膜紧密连接蛋白 Occludin 表达, 减轻 SAP 大鼠肠黏膜损伤程度, 从而发挥抗 AP 作用。

2.5 其他中药复方 大柴胡汤、大黄甘草汤、大黄附子汤均是临床广泛应用的经典中药复方, 它们可以通过降低炎症反应, 保护肠黏膜屏障等作用发挥治疗 AP 的作用。大柴胡汤出自《伤寒论》, 为治疗太阳阳明合病的代表方剂。临床加减使用本方, 均可以改善 AP 的临床症状, 减少炎症反应, 改善患者凝血功能, 降低炎症细胞因子的表达。疗效确切, 且有较好的安全性^[40]。大黄甘草汤、大黄附子汤均出自《金匮要略》, 对 SAP 均有较好的治疗作用。大黄甘草汤由大黄、甘草组成, 具有通腑泄热, 和胃止呕的作用。对急性胰腺炎患者, 在常规治疗的基础上加用本方, 可以加快缓解腹痛, 胰腺水肿及住院时间, 并能有效降低并发症。研究发现, 对 SAP 大鼠采用灌胃给予本方, 能够降低血清淀粉酶、炎症因子 IL-1、 $\text{TNF-}\alpha$ 水平, 提高抗炎因子 IL-10 的水平, 从而缓解胰腺和机体全身炎症状态。D-乳酸水平可作为标记物反映肠缺血性损伤及肠道屏障功能损伤, 本方还可以降低 D-乳酸水平从而促进 SAP 大鼠肠屏障损伤的恢复^[41]。大黄附子汤由大黄、附子、细辛组成, 具有温阳散寒, 泻结行滞之功效。临床上用于治疗 AP, 在基础治疗的基础上加用大黄附子汤, 可以明显下调患者血清 IL-22、IL-13 等炎症因子的表达, 减轻炎症反应, 起缓解 AP 患者临床症状用^[42]。线粒体结构和功能紊乱会导致肠黏膜上皮 (intestinal epithelial cells, IEC) 能量代谢障碍, 从而导致其屏障、分泌等功能受损。研究发现^[43], 大黄附子汤能通过升高 SAP 大鼠 Na^+ - K^+ -ATP 酶和 Ca^{2+} -ATP 酶活性, 维持 IEC 和其线粒体结构, 同时还可以改善大鼠 IEC 能量

代谢和呼吸功能,保护 SAP 大鼠肠屏障的完整性和功能,降低血清淀粉酶和内毒素含量,减轻 SAP 及继发的脏器损伤。

3 展望

综上所述,中药复方治疗 AP,可以从不同角度,通过不同靶点发挥治疗作用。在治疗过程中,根据辨证论治,采用通里攻下、清热解毒、行气化瘀等方法,均能取得良好的疗效。大量的临床和基础研究不仅证实了中药复方对 AP 的治疗作用,也初步揭示了这些治疗作用的机制。主要可以概括为:(1)通过上调抗炎因子和下调促炎因子调节炎症反应,减轻胰腺炎症和其它脏器损伤。(2)抑制胰酶过度分泌,减轻胰腺自我消化。(3)减少组织氧自由基含量,提高组织抗氧化能力,减轻氧化应激损伤。(4)缓解钙离子超载。(5)减轻肠道黏膜屏障损伤,减少内毒素渗透。(6)调控胰腺腺泡细胞凋亡。(7)改善胰腺和全身血液循环。中药复方通过这些不同的作用,阻止 AP 的发生、发展。虽然中药复方在治疗 AP 中发挥越来越重要的作用,但同时也应注意到,中药复方治疗 AP 的疗效机制及有效成分仍未被完全揭示,仍缺乏高质量、多中心、大样本的临床随机对照研究,这也限制了中药复方治疗本病的国际化。今后仍需大量设计更加完善、合理的基础实验及临床研究进行探索,才能揭示其在 AP 治疗中的作用机制及有效成分,更好地发挥中医中药在治疗本病的优势和特色。

参考文献:

[1] Lankisch, PG, Apte, M, Banks, PA. Acute pancreatitis[J]. Lancet, 2015, 386 (9988): 85-96.

[2] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. Gut, 2013, 62(1): 102-111.

[3] Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis[J]. N Engl J Med, 2006, 354 (20): 2142-2150.

[4] 杨小青. 大承气汤联合西药治疗重症急性胰腺炎胃肠功能障碍(阳明腑实)随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2018, 3(32): 20-23.

[5] 魏宗海, 陶林. 大黄承气汤联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的疗效和对患者免疫功能的影响[J]. 四川中医, 2017, 35(9): 47-50.

[6] 乔丹丹, 余日跃, 于小娟, 等. 大承气汤配伍治疗急性胰腺炎的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44 (1): 190-192.

[7] Chen Z, Chen Y, Pan L, et al. Dachengqi decoction attenuates inflammatory response via inhibiting HMGB1 mediated NF-kappa B and P38 MAPK signaling pathways in severe acute pancreatitis[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 37(4): 1379-1389.

[8] Zhang YM, Ren HY, Zhao XL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Da-Cheng-Qi decoction in the liver of rats with severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(8): 1367-1374.

[9] 张明敏, 杜建文. 大承气汤对急性重症胰腺炎大鼠血清 IL-6、

sIL-2R 诱导胰腺腺泡细胞凋亡的研究[J]. 现代医药卫生, 2018, 34 (3): 352-357.

[10] Qin DP, Wei X, Fang GD, et al. Intervention effect of modified Dachengqi decoction on intestinal mucosal barrier of severe acute pancreatitis model rats[J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2015, 35 (12): 1482-1489.

[11] 沈燕萍, 唐晓月, 姜升阳, 等. 大承气汤治疗重症急性胰腺炎肠功能障碍的机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 25 (5): 1138-1141.

[12] 任义. 大黄牡丹汤加减联合西药治疗急性胰腺炎的临床观察[J]. 光明中医, 2018, 33 (84): 1178-1180.

[13] 周健, 高淳, 唐学典. 大黄牡丹汤加减治疗急性胰腺炎对机体炎症和应激反应的影响[J]. 中医药信息, 2017, 34(1): 62-66.

[14] 张艳霞, 张延英, 舒畅, 等. 大黄牡丹汤组方对急性胰腺炎大鼠的保护作用[J]. 中医研究, 2015, 28 (2): 55-58.

[15] 潘竟宏, 张延英, 汪永锋, 等. 大黄牡丹汤组方对急性胰腺炎模型大鼠胰腺微循环的影响[J]. 实验动物科学, 2016, 33 (5): 48-50.

[16] 张延英, 舒畅, 蔡兴, 等. 大黄牡丹汤组方对急性胰腺炎模型大鼠腺泡细胞分泌功能的影响[J]. 实验动物科学, 2014, 31 (3): 26-29.

[17] 张延英, 舒畅, 蔡兴, 等. 大黄牡丹汤组方对急性胰腺炎模型大鼠炎症反应及氧化应激水平的影响[J]. 实验动物科学, 2014, 31 (5): 24-26.

[18] 杨永宏, 王先兵, 唐娟, 等. 柴芩承气汤联合生长抑素治疗轻症急性胰腺炎疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2016, 23 (12): 134-135.

[19] 路璐, 于洪海, 姚红梅, 等. 柴芩承气汤对重症急性胰腺炎免疫功能的影响[J]. 吉林中医药, 2016, 36(8): 784-786.

[20] Jia G, Xiaoxiang W, Ruijie L, et al. Effect of Chaiqinchengqi decoction on inositol requiring enzyme 1alpha in alveolar macrophages of dogs with acute necrotising pancreatitis induced by sodium taurocholate. J[J]. Tradit Chin Med, 2015, 35 (4): 434-439.

[21] 桑凤梅, 张士金, 窦晨辉. 柴芩承气汤对重症急性胰腺炎大鼠内毒素、白细胞介素-6的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(3): 345-347.

[22] 王昊阳, 郭佳, 骆瑞杰, 等. 柴芩承气汤对急性胰腺炎大鼠肺泡巨噬细胞 PERK 基因表达的影响[J]. 成都医学院学报, 2017, 12 (1): 17-20.

[23] Guo J, Jin T, Lin ZQ, et al. Effect of Chaiqin Chengqi decoction on cholecystokinin receptor 1-mediated signal transduction of pancreatic acinar cells in acute necrotizing pancreatitis rats[J]. Chin J Integr Med, 2015, 21 (1): 29-35.

[24] Lin Z, Guo J, Xue P, et al. Chaiqinchengqi decoction regulates necrosis-apoptosis via regulating the release of mitochondrial cytochrome c and caspase-3 in rats with acute necrotizing pancreatitis[J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34 (2): 178-183.

[25] 王晓翔, 林子琦, 郭佳, 等. 柴芩承气汤对急性胰腺炎大鼠肠道平滑肌细胞三磷酸肌醇的影响[J]. 成都医学院学报, 2014, 9 (4): 407-410.

[26] 程征宇, 王明华, 罗榕, 等. 柴芩承气汤对急性坏死性胰腺炎小鼠肺 HSP70 表达及肺病理改变的影响[J]. 西部医学, 2015, 27(7): 986-988.

[27] Wu W, Luo RJ, Lin ZQ, et al. Key molecular mechanisms of

- Chaiqinchengqi decoction in alleviating the pulmonary albumin leakage caused by endotoxemia in severe acute pancreatitis rats[J].Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016 : 3265368.
- [28] 王亚波,季晓亮.经鼻空肠注入清胰汤对急性重症胰腺炎血清炎症因子水平的影响[J].浙江中医杂志,2017,52(6):417.
- [29] 李波,陈国兵,葛利.中药清胰汤对于急性坏死性胰腺炎血清白细胞介素-6和8及凝血功能的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(4):887-889.
- [30] 皮园园.PPA R γ 及中药清胰汤对急性胰腺炎相关性肺损伤大鼠肺组织的保护作用探讨[J].湖南中医杂志,2015,31(2):130-133.
- [31] 于家川,徐丹,高鹏,等.清胰汤联合骨髓间充质干细胞对大鼠急性胰腺炎相关性肺损伤的作用[J].中国中西医结合外科杂志,2017,23(3):273-277.
- [32] 赵凯,党群,李永健,等.清胰颗粒对重症急性胰腺炎大鼠并发心脏损伤的保护作用[J].中国老年学杂志,2016,36(3):551-553.
- [33] Zhu FS,Zhu GY,Huang DP,et al.Effect of Qingyi Decoction on gene expression profiles of severe acute pancreatitis rats by gene chip technique[J].Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2014,34(1):51-55.
- [34] 张淑坤,崔乃强,张艳敏,等.清胰颗粒减轻急性出血坏死性胰腺炎大鼠早期肺损伤[J].中国中西医结合外科杂志,2014,20(4):390-392.
- [35] 杨元生,陈昱,谢文瑞,等.清胰颗粒对重症急性胰腺炎大鼠肝、肾组织 HMGB1 表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2015,35(11):1367-1372.
- [36] 刘晓东,陈海龙,高振明.水通道蛋白1在重症急性胰腺炎时肺组织表达及清胰汤干预实验研究[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(7):26-28.
- [37] Liu G, Zhang J, Chen H,et al.Effects and mechanisms of alveolar type II epithelial cell apoptosis in severe pancreatitis-induced acute lung injury[J].Exp Ther Med, 2014, 7(3):565-572.
- [38] Zhang JW,Zhang GX,Chen HL,et al.Therapeutic effect of Qingyi decoction in severe acute pancreatitis-induced intestinal barrier injury[J].World J Gastroenterol, 2015,21(12):3537-3546.
- [39] 赵光,张淑坤,崔乃强.清胰颗粒对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜上皮紧密连接的保护作用[J].中国中西医结合外科杂志,2014,20(6):611-614.
- [40] 刘妍.大柴胡汤对急性胰腺炎患者凝血功能和炎症因子的影响[J].陕西中医,2016,37(7):854-855.
- [41] 陈小鹏,樊勇,王跃斌,等.大黄甘草汤对重症急性胰腺炎肠黏膜屏障功能的对照研究[J].现代医药卫生,2016,32(22):3432-3434.
- [42] 陈威,黄庆仪,蒙宇华.大黄附子汤对急性胰腺炎患者血清 IL-22,IL-13 表达的影响[J].西部中医药,2016,29(5):1-4.
- [43] 康新,梁正凯,路晓光,等.大黄附子汤对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜上皮细胞及线粒体结构和功能的影响[J].中华卫生应急电子杂志,2016,2(5):309-314.

(收稿:2018-12-15 修回:2019-04-02)

(审评专家:邱奇)

综述

IL-17 调控肺损伤的研究进展

李隽华, 杨磊

摘要:促炎因子 IL-17 及其产生的细胞在感染、自身免疫病、肿瘤和炎症性疾病发生发展中发挥重要的调控作用。近年来研究发现, IL-17 与各种原因的肺损伤密切相关, IL-17 的水平和分泌 IL-17 细胞的比例在各种肺损伤中都有显著变化, IL-17 与相应的受体结合参与各种肺损伤的病理与生理过程, 靶向 IL-17 轴可作为治疗肺损伤的新靶点, 本文就 IL-17 在肺损伤的相关疾病中作用进行综述。

关键词: IL-17; 肺损伤; 综述

中图分类号: R563 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-6948(2019)03-0398-03

doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2019.03.035

白细胞介素 17 (IL-17) 家族是最近发现的一组具有同源性和高度保守的半胱氨酸残基的细胞因子, 与其他细胞因子同源性小, 被认为是一个独特的细胞因子受体家族, 该家族对宿主的免疫反应至关重要^[1]。在 IL-17 家族

成员中发现最早和研究最多是 IL-17A。1993 年, IL-17 最先在啮齿动物 T 细胞杂交瘤中被克隆出来, 随后, 通过基因组测序鉴定出 IL-17 家族中的其他因子, 包括 IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25) 和 IL-17F, 其中 IL-17F 和 IL-17A 的同源性高达 55%, 并常与 IL-17A 共同表达, 形成异二聚体发挥功能。IL-17 最先发现由 Th17 细胞分泌, 同时其他的一些免疫细胞也可以分泌 IL-17, 主要包括 CD8 细胞、NK 细胞、NKT 细胞、 $\gamma\delta$ -T 细胞, 除此之外, 天

基金项目:天津市自然科学基金资助项目(18JJCQNJC13400)

天津市南开医院(天津 300100)

通信作者:杨磊, E-mail:nkyanglei@126.com