

柴黄清胰活血颗粒对雨蛙素联合脂多糖诱导的重症急性胰腺炎小鼠多器官损伤的影响

刘建琴^{1,2}, 王洪连¹, 李丽^{2,3}, 李志^{2,3}, 刘亚利^{2,3}, 周鑫^{2,3*}

¹西南医科大学附属中医医院中西医结合研究中心, 四川泸州 646000; ²中西医结合防治消化系统疾病泸州市重点实验室, 四川泸州 646000; ³西南医科大学附属中医医院脾胃病科, 四川泸州 646000

[中图分类号] R256.33 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0569.2024.1223

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 刘建琴, 王洪连, 李丽, 等. 柴黄清胰活血颗粒对雨蛙素联合脂多糖诱导的重症急性胰腺炎小鼠多器官损伤的影响[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(7): 876-881.

[收稿日期] 2024-04-26 [录用日期] 2024-06-26 [上线日期] 2024-12-23

[摘要] **目的** 探讨柴黄清胰活血颗粒对雨蛙素联合脂多糖诱导的重症急性胰腺炎(SAP)小鼠多器官损伤的影响。**方法** 将24只C57BL/6J小鼠采用随机数字表法分为对照组($n=8$)、SAP组($n=8$)与柴黄清胰活血颗粒组(CHQY组, $n=8$)。SAP组与CHQY组腹腔注射雨蛙素($50\ \mu\text{g}/\text{kg}$), 间隔1h注射1次, 连续7次, 末次注射后立即腹腔注射脂多糖($10\ \text{mg}/\text{kg}$)。对照组注射等体积生理盐水。造模成功后, CHQY组灌胃给予柴黄清胰活血颗粒溶液[$3.185\ \text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$], 对照组和SAP组灌胃给予等体积生理盐水。造模24h后麻醉小鼠, 收集并分离血清, 使用全自动生化分析仪检测血清中淀粉酶(AMY)、脂肪酶(LPS)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)的活性及肌酐(CREA)、尿素(UREA)的含量; ELISA法检测血清中白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8、IL-18、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的含量。采集小鼠胰腺、肺、肝、肾、小肠组织样本, 采用苏木精-伊红(HE)染色观察各组织的病理学变化并进行病理学评分, 免疫组化染色检测各组织中核因子- κB p65(NF- κB p65)的表达情况。**结果** 与对照组比较, SAP组AMY、LPS、AST、ALT活性及CREA、UREA含量增高($P<0.05$); 血清中IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-18、TNF- α 含量增高($P<0.05$); 胰腺、肺、肝、肾、小肠组织出现明显病理损伤, 病理学评分增高($P<0.05$); NF- κB p65阳性细胞比例增高($P<0.05$)。与SAP组比较, CHQY组血清中AMY、LPS、AST、ALT活性及CREA、UREA、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-18、TNF- α 含量降低($P<0.05$); 胰腺、肺、肝、肾、小肠组织病理损伤减轻, 病理学评分降低($P<0.05$); NF- κB p65阳性细胞比例降低($P<0.05$)。**结论** 柴黄清胰活血颗粒对SAP小鼠具有一定的治疗作用, 可能与减轻炎症反应及缓解胰腺、肺、肝、肾、小肠等器官的损伤有关。

[关键词] 柴黄清胰活血颗粒; 重症急性胰腺炎; 雨蛙素; 脂多糖; 炎症反应; 多器官损伤

Effect of Chaihuang Qingyi Huoxue Granules on multiple organ damage induced by cerulein combined with lipopolysaccharide in mice with severe acute pancreatitis

Liu Jian-Qin^{1,2}, Wang Hong-Lian¹, Li Li^{2,3}, Li Zhi^{2,3}, Liu Ya-Li^{2,3}, Zhou Xin^{2,3*}

¹Research Center of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, ²Department of Spleen and Stomach Diseases, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China

²Luzhou Key Laboratory of Prevention and Treatment of Digestive System Diseases with Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Luzhou, Sichuan 646000, China

*Corresponding author, E-mail: zhouxinmm@swmu.edu.cn

This work was supported by the Luzhou City-Sichuan University Joint Science and Technology Fund (2020CDLZ-18), the Science and Technology Fund of Sichuan Central Administration Bureau (2023MS416), and the Research Fund of Southwest Medical University (2023QN082, 2023QN080)

[基金项目] 泸州市-川大联合科技基金(2020CDLZ-18); 四川省中管局科技基金(2023MS416); 西南医科大学科研基金(2023QN082, 2023QN080)

[作者简介] 刘建琴, 硕士研究生, 主要从事中西医结合防治消化系统疾病的基础及临床方面的研究

[通信作者] 周鑫, E-mail: zhouxinmm@swmu.edu.cn

[Abstract] Objective To investigate the effects of Chaihuang Qingyi Huoxue Granules on multiple organ damage induced by caerulein combined with lipopolysaccharide in mice with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** Twenty-four C57BL/6J mice were randomly divided into three groups: control ($n=8$), SAP ($n=8$) and Chaihuang Qingyi Huoxue Granules (CHQY group, $n=8$). Mice in SAP and CHQY groups were intraperitoneally injected with caerulein (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) at hourly intervals for 7 consecutive times, followed by an immediate intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (10 mg/kg). Mice in control group received an equal volume of normal saline. After the successful establishment of the model, CHQY group mice were administered Chaihuang Qingyi Huoxue Granules [3.185 $\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] *via* gavage, while control and SAP group mice received an equal volume of normal saline. Twenty-four hours post-modeling, mice were anesthetized, and serum was collected and separated for analysis of the activities of amylase (AMY), lipase (LPS), aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT) and the contents of creatinine (CREA) and urea (UREA) using an automatic biochemical analyzer. Serum levels of interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured by ELISA. Tissue samples from pancreas, lung, liver, kidney, and small intestine were collected for histopathological examination using hematoxylin-eosin (HE) staining and scored. The expression of nuclear factor- κB p65 (NF- κB p65) was detected in all tissues by immunohistochemistry. **Results** Compared with control group, the activities of AMY, LPS, AST and ALT, and the contents of CREA, UREA, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, and TNF- α were increased ($P<0.05$). Pathological injuries in the pancreas, lung, liver, kidney, and small intestine were significant, with increased pathological scores and a higher proportion of NF- κB p65 positive cells ($P<0.05$). Compared with SAP group, the activities of AMY, LPS, AST, ALT, and the contents of CREA, UREA, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, and TNF- α in the serum of CHQY group were decreased ($P<0.05$). Pathological injuries in the pancreas, lung, liver, kidney and small intestine were reduced, with lower pathological scores and a decreased proportion of NF- κB p65 positive cells ($P<0.05$). **Conclusion** Chaihuang Qingyi Huoxue Granules have a certain therapeutic effect on SAP model mice, which may be related to reducing inflammation response and improving multiple organ damage such as the pancreas, lung, liver, kidney and small intestine.

[Key words] Chaihuang Qingyi Huoxue Granules; severe acute pancreatitis; cerulein; lipopolysaccharide; inflammatory response; multiple organ damage

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是临床常见的危重症之一, 约 20% 的急性胰腺炎患者会发展为 SAP, 并可能伴有全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、呼吸衰竭、胃肠功能障碍、肝肾功能损害等并发症, 病死率高达 30%^[1-3]。目前 SAP 的发病机制尚未完全阐明, 但炎症反应参与 SAP 胰腺外多器官损伤已引起广泛关注, 白细胞介素 (interleukin, IL)、血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、核因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB) 等炎症因子过量释放可引发瀑布样炎症反应, 导致不可逆转的多器官功能障碍^[4], 后者是造成患者治疗时间长、治疗费用高、病死率高的主要原因, 故亟需探索可有效缓解 SAP 多器官损伤的药物。中医药治疗 SAP 具有显著优势, 临床应用疗效确切。柴黄清胰活血颗粒是西南医科大学附属中医医院的院内制剂, 是治疗 SAP 的经验方, 由大黄、南柴胡、酒黄芩、炒栀子等 14 味中药组成, 具有清热通腑、行气活血等功效。前期临床研究发现, 常规治疗方案联合柴黄清胰活血颗粒可有效缓解 SAP 患者的临床症状与局部病变, 缩短住院时间, 节约费用^[5-6]。但柴黄清胰活血颗粒如何缓解 SAP 的胰腺及胰外多器官损伤尚不明确, 因此, 本研究通过构建 SAP 小鼠模型, 探讨柴黄清胰活血颗粒对 SAP 小鼠胰腺、肺、肝、肾、小肠组织损伤的影响, 以

期为柴黄清胰活血颗粒治疗 SAP 提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 24 只, 8 周龄, 体重 20~22 g, 购自斯贝福(北京)生物技术有限公司 [实验动物生产合格证号: SYXK(川)2023-0065]。实验前适应性饲养 1 周, 环境温度 22~25 $^{\circ}\text{C}$, 湿度 50%~60%。本研究获西南医科大学动物伦理委员会审批 (20231020-007)。

1.2 实验试剂及仪器 柴黄清胰活血颗粒由西南医科大学附属中医医院制剂室提供, 生药含量 2.6 g/g, 规格 7 g/袋, 川药制备字 Z20220158000, 生产批号 20230530。雨蛙素 (305787) 购自美国 MCE 公司; 脂多糖 (3231030011) 购自北京索莱宝科技有限公司; IL-1 β (M240301-001b)、IL-6 (M240301-004b)、TNF- α (M240301-102b)、IL-8 (M240301-104b)、IL-18 (M240301-011b) ELISA 试剂盒购自深圳欣博盛生物科技有限公司; HE 染色试剂盒 (091423231213) 购自上海碧云天生物技术有限公司; 免疫组化通用二步法试剂盒 (2310D0916; 小鼠/兔增强聚合物法检测系统) 购自北京中杉金桥生物技术有限公司; NF- κB 一抗 (8242S) 购自美国 CST 公司。AU2700 全自动生化分析仪购自日本 Olympus 公司; 奥盛酶标仪购自杭州奥盛仪器有限公司; KD-TS 组织脱水机、KD-BM 生物组织包埋机购自浙江省金华市科迪仪器设备有限公司。

司;石蜡切片机、显微镜购自德国Leica公司。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组与模型建立 将24只C57BL/6J小鼠采用随机数字表法分为对照组、SAP组及柴黄清胰活血颗粒组(CHQY组),每组8只。参照文献[7]的造模方法,除对照组外,其余两组小鼠均腹腔注射雨蛙素50 $\mu\text{g}/\text{kg}$,连续7次,每次间隔1 h,末次注射后,立即腹腔注射脂多糖10 mg/kg 。对照组间隔1 h注射等体积生理盐水(0.2 ml/只),共8次。

临床中柴黄清胰活血颗粒口服剂量为1袋/次,3次/d,根据人与小鼠用药剂量的换算比(9.1:1),小鼠日灌胃柴黄清胰活血颗粒的剂量为3.185 g/kg 。将柴黄清胰活血颗粒溶于生理盐水配制成0.106 g/ml 的溶液。在造模结束后0、6、12 h,CHQY组予以柴黄清胰活血颗粒溶液灌胃,每次0.2 ml。对照组与SAP灌胃等体积生理盐水。

1.3.2 标本采集 造模结束24 h后各组小鼠采用1%戊巴比妥钠进行麻醉,采用眼球取血法采集血液并分离血清。颈椎脱臼法处死小鼠,开腹取胰腺、肺、肝、肾、小肠组织,于4%多聚甲醛溶液中固定24 h,制备石蜡切片。

1.3.3 血清生化指标检测 眼球取血后,血液标本于4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱静置过夜,3000 r/min 离心10 min,取血清送至西南医科大学附属中医医院检验科,使用全自动生化分析仪检测血清中淀粉酶(amylase, AMY)、脂肪酶(lipase, LPS)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)活性及肌酐(creatinine, CREA)、尿素(urea, UREA)含量。

1.3.4 ELISA法检测血清中炎症因子含量 将ELISA试剂盒置于室温复温20 min,然后检测血清中IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-18、TNF- α 含量,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.5 HE染色观察胰腺、肺、肝、肾、小肠组织的病理学变化并进行病理评分 胰腺、肺、肝、肾、小肠组织经脱水后石蜡包埋,切成4 μm 厚的切片,65 $^{\circ}\text{C}$ 烤箱烤片2 h,进行HE染色,中性树脂封片,莱卡白光显微镜下观察组织病理学变化并拍照。胰腺组织病理评分采用改良Schmidt法^[8],肺组织病理评分采用Hofbauer评分标准^[9],肝组织病理评分参照Camargo等^[10]的方法,肾组织病理评分参考Jiang等^[11]的方法,小肠组织病理评分采用Chiu等^[12]的肠黏膜损伤评分标准。

1.3.6 免疫组化染色检测胰腺、肺、肝、肾、小肠组织中NF- κB p65的表达 组织切片烤片2 h后,常规脱蜡复水,按照免疫组化通用二步法检测试剂盒说明书进行操作,中性树脂封片后,于光镜下观察。

每张切片随机选取5个视野,采用ImageJ图像分析软件计算各组NF- κB p65阳性细胞比例。

1.4 统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行统计分析。计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 柴黄清胰活血颗粒对SAP小鼠血清生化指标的影响 与对照组比较,SAP组、CHQY组小鼠血清中AMY、LPS、AST、ALT活性及CREA、UREA含量增高,差异有统计学意义($P<0.001$);与SAP组比较,CHQY组小鼠血清中AMY、LPS、AST、ALT活性及CREA、UREA含量降低,差异有统计学意义($P<0.001$)(表1)。

2.2 柴黄清胰活血颗粒对SAP小鼠血清中炎症因子含量的影响 ELISA法检测结果显示,与对照组比较,SAP组、CHQY组小鼠血清中IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-18、TNF- α 含量增高,差异有统计学意义($P<0.001$);与SAP组比较,CHQY组小鼠血清中IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-18、TNF- α 含量降低,差异有统计学意义($P<0.001$)(表1)。

2.3 柴黄清胰活血颗粒对SAP小鼠胰腺、肺、肝、肾、小肠组织病理学变化的影响 HE染色结果显示,对照组小鼠胰腺、肺、肝、肾、小肠组织形态无明显异常。SAP组胰腺组织小叶结构破坏,腺泡细胞间质水肿,腺泡坏死、出血,大量炎性细胞浸润;肺组织出现严重病理改变,部分肺泡融合、塌陷,肺间质水肿充血、炎性细胞浸润;肝细胞水肿,空泡形成,肝索排列紊乱,肝血窦扩张,炎性细胞浸润;肾间质内大量炎性细胞浸润,肾小球细胞萎缩,基底膜断裂,结构排列紊乱;小肠黏膜细胞坏死,排列紊乱,萎缩变形,肠绒毛脱落,伴有炎性细胞浸润。与SAP组比较,CHQY组胰腺组织水肿、出血、坏死病变程度减轻,范围小,散在分布;肺实变范围缩小,肺间质水肿充血及炎性细胞浸润减少;肝组织损伤减轻,未见明显肝细胞坏死,炎性浸润细胞减少;肾间质炎性细胞浸润减少,肾小管结构完整;小肠黏膜细胞结构基本完整,炎性细胞浸润减少(图1A)。与对照组相比,SAP组胰腺、肺、肝、肾、小肠组织病理学评分增高,差异有统计学意义($P<0.05$);与SAP组相比,CHQY组胰腺、肺、肝、肾、小肠组织病理学评分降低,差异有统计学意义($P<0.05$)(图1B)。

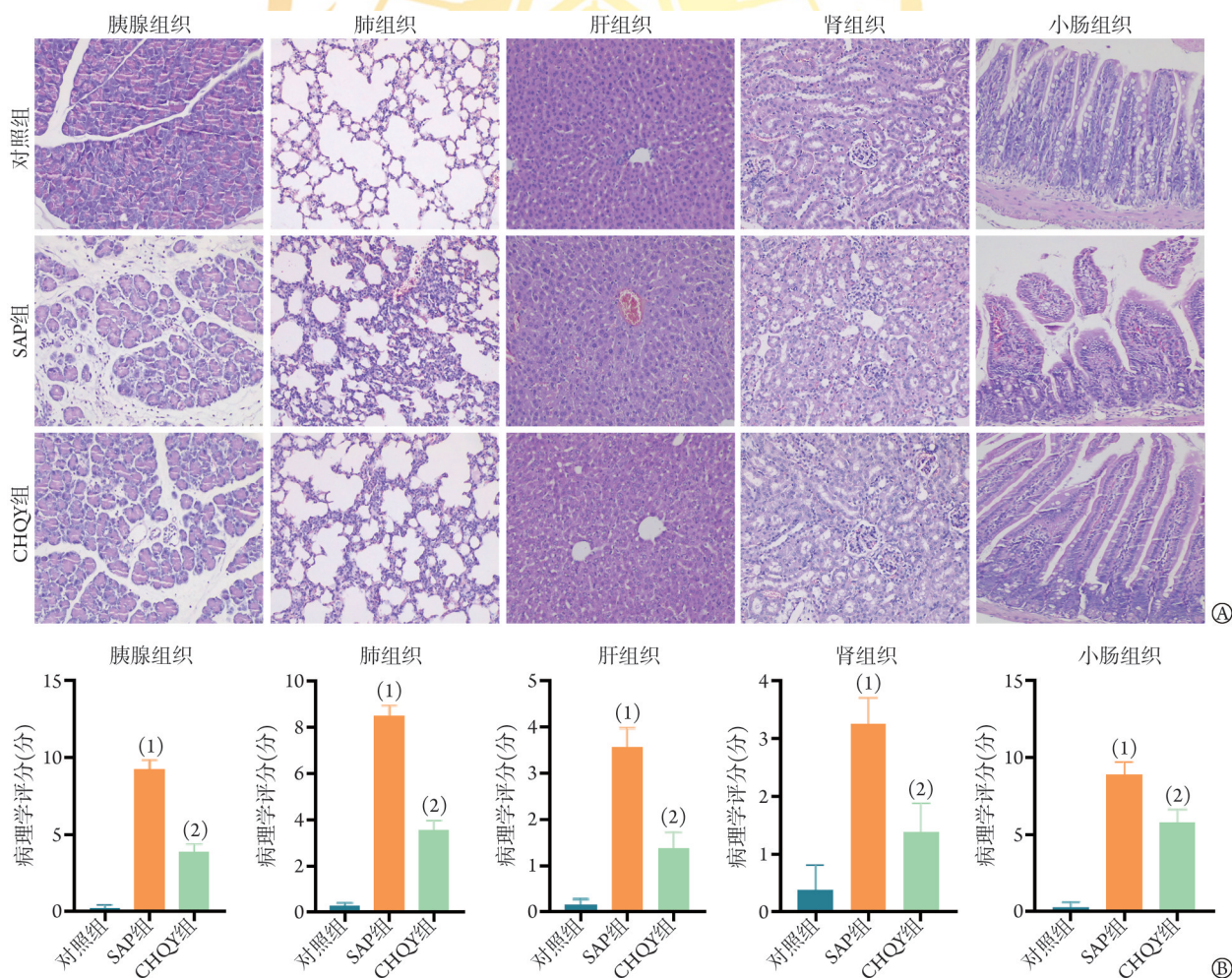
2.4 柴黄清胰活血颗粒对SAP小鼠胰腺、肺、肝、肾、小肠组织中NF- κB p65蛋白表达的影响 免疫组化染色结果显示,对照组胰腺、肺、肝、肾、小肠

表1 柴黄清胰活血颗粒对SAP小鼠血清生化指标及炎症因子含量的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

Tab.1 Effects of Chaihuang Qingyi Huoxue Granules on the biochemical indicators and inflammatory factor content in serum of SAP mice ($\bar{x}\pm s, n=8$)

指标	对照组	SAP组	CHQY组	F	P
AMY(U/L)	2087.13±8.69	13 977.25±562.27 ⁽¹⁾	7199.75±317.11 ⁽¹⁾⁽²⁾	2048.52	<0.001
LPS(U/L)	37.13±0.83	710.13±47.20 ⁽¹⁾	308.50±49.52 ⁽¹⁾⁽²⁾	587.83	<0.001
AST(U/L)	105.86±6.22	428.75±26.71 ⁽¹⁾	268.88±14.32 ⁽¹⁾⁽²⁾	653.40	<0.001
ALT(U/L)	32.88±1.64	136.75±6.48 ⁽¹⁾	85.63±4.24 ⁽¹⁾⁽²⁾	1034.15	<0.001
CREA(μ mol/L)	12.50±1.19	52.13±4.91 ⁽¹⁾	24.00±2.27 ⁽¹⁾⁽²⁾	324.91	<0.001
UREA(mmol/L)	8.88±0.62	36.21±1.62 ⁽¹⁾	21.30±2.30 ⁽¹⁾⁽²⁾	540.77	<0.001
IL-1 β (pg/ml)	104.63±11.80	341.21±41.94 ⁽¹⁾	193.95±14.54 ⁽¹⁾⁽²⁾	101.48	<0.001
IL-6(pg/ml)	106.59±40.46	538.80±54.99 ⁽¹⁾	312.10±8.77 ⁽¹⁾⁽²⁾	147.97	<0.001
IL-8(pg/ml)	754.32±242.11	3404.92±270.95 ⁽¹⁾	1871.16±163.96 ⁽¹⁾⁽²⁾	167.16	<0.001
IL-18(pg/ml)	345.43±32.09	548.60±61.38 ⁽¹⁾	393.30±6.21 ⁽¹⁾⁽²⁾	35.00	<0.001
TNF- α (pg/ml)	136.21±48.32	849.75±222.03 ⁽¹⁾	353.08±28.59 ⁽¹⁾⁽²⁾	45.92	<0.001

AMY. 淀粉酶; LPS. 脂多糖; AST. 谷草转氨酶; ALT. 谷丙转氨酶; CREA. 肌酐; UREA. 尿素; IL. 白细胞介素; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; SAP. 重症急性胰腺炎; CHQY. 柴黄清胰活血颗粒; 与对照组比较, (1) $P<0.001$; 与SAP组比较, (2) $P<0.001$



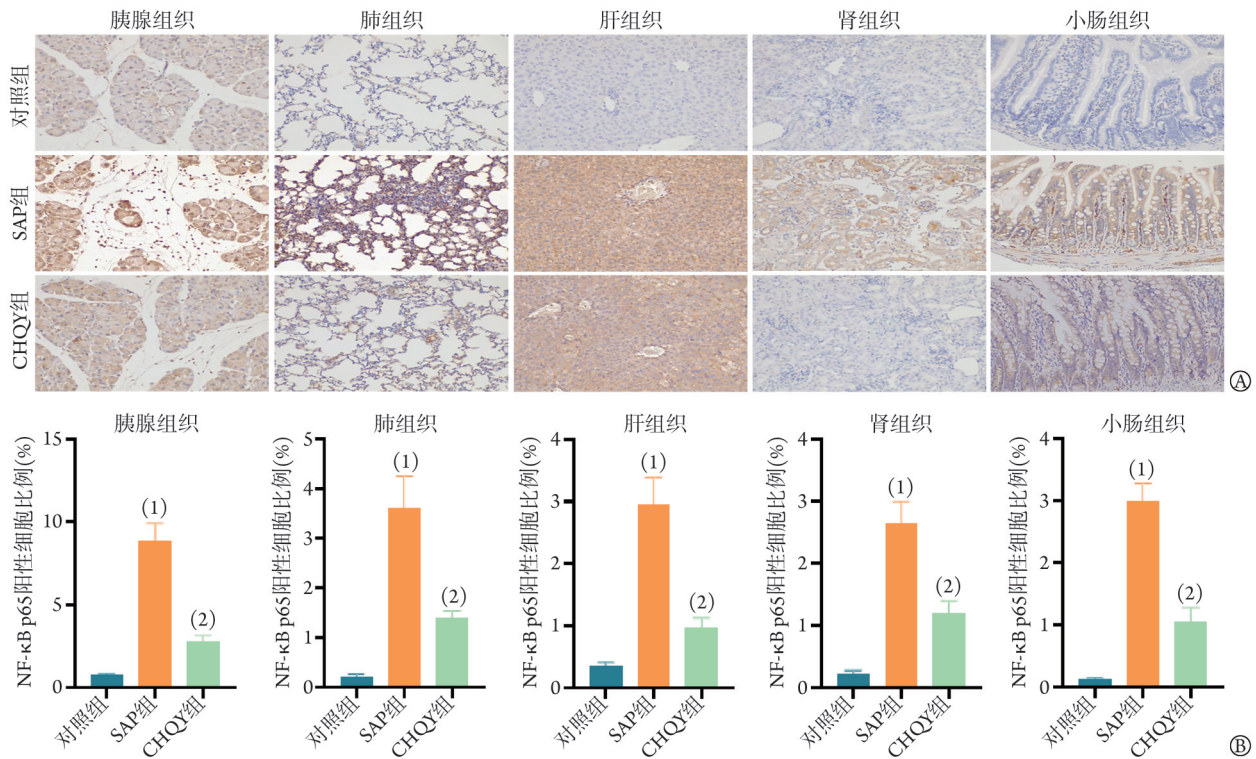
SAP. 重症急性胰腺炎; CHQY. 柴黄清胰活血颗粒; A. HE染色结果($\times 200$); B. 各组织病理学评分; 与对照组比较, (1) $P<0.05$; 与SAP组比较, (2) $P<0.05$

图1 柴黄清胰活血颗粒对SAP小鼠胰腺、肺、肝、肾、小肠组织病理学变化的影响($n=8$)

Fig.1 Effects of Chaihuang Qingyi Huoxue Granules on pathological morphology of pancreas, lung, liver, kidney and small intestine in SAP mice ($n=8$)

组织中NF- κ B p65不表达或呈弱阳性表达；SAP组胰腺、肺、肝、肾、小肠组织细胞细胞核中可见棕黄色阳性表达；CHQY组胰腺、肺、肝、肾、小肠组织细胞细胞核中可见弱阳性表达(图2A)。与对照组相比，SAP组胰腺、肺、肝、肾、小肠组织中NF- κ B

p65阳性细胞比例增高，差异有统计学意义($P<0.05$)；与SAP组比较，CHQY组胰腺、肺、肝、肾、小肠组织中NF- κ B p65阳性细胞比例降低，差异有统计学意义($P<0.05$)(图2B)。



SAP. 重症急性胰腺炎；CHQY. 柴黄清胰活血颗粒；A. 免疫组化染色结果($\times 200$)；B. 各组织NF- κ B p65阳性细胞比例；与对照组比较，(1) $P<0.05$ ；与SAP组比较，(2) $P<0.05$

图2 柴黄清胰活血颗粒对SAP小鼠胰腺、肺、肝、肾、小肠组织中NF- κ B p65蛋白表达的影响($n=8$)

Fig. 2 Effect of Chaihuang Qingyi Huoxue Granules on expression of NF- κ B p65 protein in pancreas, lung, liver, kidney and small intestine of SAP mice ($n=8$)

3 讨论

SAP是指胰蛋白酶异常激活并对胰腺自身及其周围组织器官产生消化作用的一种疾病，可导致胰腺出血、水肿甚至坏死^[13]，同时还会激活炎症细胞释放大量炎症因子如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8等诱发SIRS，导致全身多器官损伤甚至衰竭，是造成急性胰腺炎患者病死率增高的最主要原因^[14]。急性肺损伤是SAP发生、发展过程中最早出现且发生率最高的并发症，常发展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)，是SAP早期死亡的主要原因^[15]。18%~52%的SAP患者可发生急性肝损伤，肝损伤后会影毒素代谢，释放大量炎症介质，加重全身炎症反应，进一步损害肝细胞引起肝衰竭，使病死率增高^[16]。SAP患者急性肾损伤发生率为17.0%~69.3%^[17]，院内病死率高达15.0%^[18]。SAP发生时，多种炎症介质过度释放，引起肾脏血流动力学异常及微循环障碍，

进而导致肾损伤。急性肠损伤是SAP病情进展的“发动机”，肠黏膜屏障受损使肠道通透性发生改变并释放炎症因子，导致细菌移位、胰腺继发性感染和全身炎症反应加重^[19]。综上，胰腺炎继发全身炎症反应，出现肺、肝、肾、肠等多器官损伤是SAP早期病死率高的主要原因。

中医中无“胰腺炎”的病名，根据SAP的腹痛、腹胀等临床表现，将其归属于“腹痛”“胃心痛”“脾心痛”等范畴，认为其发生发展多与胰腺、脾、胃、肠、肝胆有关，应以清热解毒、活血化瘀、通腑泄热为治则。柴黄清胰活血颗粒是本院治疗SAP的院内制剂，主要由大黄、柴胡、黄芩、栀子等14味中药组成，方中诸药合用，共奏泻热通腑、清热解毒、行气止痛、活血化瘀之功。现代药理学研究表明，柴黄清胰活血颗粒中的君药大黄^[20]，臣药柴胡^[21]，佐药黄芩^[22]、栀子^[23]、蒲公英^[24]、枳实^[25]、厚朴^[26]等均具有抗炎作用，因此该药可能通

过抑制炎症反应来缓解SAP的多器官损伤。

本研究结果显示, SAP组血清AMY、LPS、AST、ALT活性及CREA、UREA含量较对照组明显增高, 胰腺、肺、肝、肾、小肠组织出现明显的病理损伤, 病理学评分增高, 表明SAP模型构建成功。柴黄清胰活血颗粒干预后, 小鼠血清AMY、LPS、AST、ALT活性及CREA、UREA含量下降, 胰腺、肺、肝、肾、小肠组织病理损伤减轻, 病理学评分降低, 表明柴黄清胰活血颗粒对SAP小鼠的胰腺及胰外器官肺、肝、肾、小肠等具有保护作用。柴黄清胰活血颗粒可降低SAP小鼠血清中IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-18、TNF- α 等炎症因子的含量, 以及胰腺、肺、肝、肾、小肠组织中NF- κ B p65的表达, 表明其可能通过减轻炎症反应来缓解SAP小鼠胰腺、肺、肝、肾、小肠组织的损伤。

综上所述, 本研究结果表明, 柴黄清胰活血颗粒对雨蛙素联合脂多糖诱导的SAP小鼠具有保护作用, 其作用机制可能与抑制炎症因子释放、缓解多器官损伤有关, 为柴黄清胰活血颗粒抗SAP多器官损伤的临床应用提供了实验依据。有研究发现, 中药疏通胃肠道的最佳给药时间为胰腺炎发病48 h内, 发病后24 h内排便可作为一种保护肠道功能、控制SIRS、保护脏器功能的方法^[27], 但本研究仅开展了柴黄清胰活血颗粒干预SAP小鼠24 h后缓解胰腺和多器官损伤的研究, 尚不清楚柴黄清胰活血颗粒口服的最佳给药时间, 后续可开展柴黄清胰活血颗粒不同干预时机对SAP发生时胰腺和多器官损害影响的研究。

【参考文献】

- [1] Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, et al. Current concepts in severe acute and necrotizing pancreatitis: an evidence-based approach[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7): 1994-2007.
- [2] Tan C, Yang L, Shi F, et al. Early systemic inflammatory response syndrome duration predicts infected pancreatic necrosis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2020, 24(3): 590-597.
- [3] Wang H, Lyu M, Li W, et al. Early predictive value of different indicators for persistent organ failure in acute pancreatitis: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2024, 58(3): 307-314.
- [4] Li X, Zhang Y, Wang W, et al. An inflammation-based model for identifying severe acute pancreatitis: a single-center retrospective study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2024, 24(1): 63.
- [5] 刘蔚, 王天刚, 祝虹霞, 等. 柴黄清胰活血颗粒对重症急性胰腺炎患者辅助性T细胞17及其相关因子的调节作用[J]. *中医临床研究*, 2020, 12(29): 56-59.
- [6] 宋倩, 付裕, 仁德芳, 等. 柴黄清胰活血颗粒治疗重症急性胰腺炎患者的疗效观察[J]. *西南医科大学学报*, 2019, 42(1): 44-47.
- [7] Lv C, He Y, Wei M, et al. CTRP3 ameliorates cerulein-induced severe acute pancreatitis in mice via SIRT1/NF- κ B/p53 axis[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(10): BSR20200092.
- [8] Kusske AM, Rongione AJ, Ashley SW, et al. Interleukin-10 prevents death in lethal necrotizing pancreatitis in mice[J]. *Surgery*, 1996, 120(2): 284-288.
- [9] Hofbauer B, Saluja AK, Bhatia M, et al. Effect of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase on two models of experimental acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 1998, 115(5): 1238-1247.
- [10] Camargo CA Jr, Madden JF, Gao W, et al. Interleukin-6 protects liver against warm ischemia/reperfusion injury and promotes hepatocyte proliferation in the rodent[J]. *Hepatology*, 1997, 26(6): 1513-1520.
- [11] Jiang M, Liu K, Luo J, et al. Autophagy is a renoprotective mechanism during *in vitro* hypoxia and *in vivo* ischemia-reperfusion injury[J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(3): 1181-1192.
- [12] Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, et al. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. i. a morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal[J]. *Arch Surg*, 1970, 101(4): 478-483.
- [13] Gliem N, Ammer-Herrmenau C, Ellenrieder V, et al. Management of severe acute pancreatitis: an update[J]. *Digestion*, 2021, 102(4): 503-507.
- [14] Garg PK, Singh VP. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7): 2008-2023.
- [15] 王燕, 齐文杰, 曾亚薇, 等. 厚朴酚治疗重症急性胰腺炎大鼠模型并发急性肺损伤的作用机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(12): 2782-2787.
- [16] Huang Z, Ma X, Jia X, et al. Prevention of severe acute pancreatitis with cyclooxygenase-2 inhibitors: a randomized controlled clinical trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(3): 473-480.
- [17] 高娜, 李静. 重症急性胰腺炎合并急性肾损伤的危险因素分析[J]. *临床消化病杂志*, 2022, 34(3): 203-206.
- [18] Shi N, Sun GD, Ji YY, et al. Effects of acute kidney injury on acute pancreatitis patients' survival rate in intensive care unit: a retrospective study[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(38): 6453-6464.
- [19] Piao X, Liu B, Sui X, et al. Improves severe acute pancreatitis-induced intestinal barrier injury by inactivating oxidative and inflammatory TLR4-dependent PI3K/Akt/NF- κ B signaling and improving gut microbiota[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3589497.
- [20] 韩思琪, 哈伟, 师彦平. 大黄及其有效成分抗炎作用的研究进展[J]. *中草药*, 2023, 54(1): 303-316.
- [21] 王海强, 周千瑶, 李冰琪, 等. 柴胡化学成分及药理作用研究进展[J]. *吉林中医药*, 2024, 44(1): 96-100.
- [22] 刘晓龙, 李春燕, 陈奇剑, 等. 黄芩主要活性成分和药理作用研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(10): 979-985, 990.
- [23] 陈榕, 何梓炫, 颜焯, 等. 梔子及其主要成分的药理及毒性作用研究进展[J]. *中草药*, 2023, 54(18): 6092-6105.
- [24] 孙绍欣, 王信, 林丽, 等. 蒲公英研究进展及质量标志物预测分析[J]. *山东中医杂志*, 2023, 42(7): 773-780.
- [25] 杨思雨, 史汶龙, 路平, 等. 枳实化学成分及药理作用研究进展[J]. *中成药*, 2023, 45(7): 2292-2299.
- [26] 张晓娟, 左冬冬, 胡妮娜, 等. 厚朴的化学成分及药理作用研究进展[J]. *中医药信息*, 2023, 40(2): 85-89.
- [27] 唐喜玉, 查景园, 许奎, 等. 急性胰腺炎早期中药干预治疗的时机选择探讨[J]. *中医药临床杂志*, 2013, 25(7): 588-590.

(责任编辑: 纪方方)