

内毒素和内皮素-1与急性胰腺炎患者并发急性肾损伤的关系

黄华兰, 聂鑫, 吴斌, 贺勇, 宋昊岚, 罗通行, 高宝秀, 李贵星

黄华兰, 聂鑫, 吴斌, 贺勇, 宋昊岚, 罗通行, 高宝秀, 李贵星, 四川大学华西医院实验医学科 四川省成都市 610041
黄华兰, 硕士, 主要从事肝肾疾病发病机制的研究。
四川省科技支撑基金资助项目, No. 2010SZ0252
作者贡献分布: 此课题由李贵星设计; 研究过程由黄华兰、聂鑫、吴斌及贺勇操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由宋昊岚、罗通行及高宝秀提供; 数据分析由李贵星、黄华兰及聂鑫完成; 本论文写作由黄华兰完成。
通讯作者: 李贵星, 副教授, 610041, 四川省成都市外南国学巷37号, 四川大学华西医院实验医学科, liguixing27@163.com
电话: 028-85422615
收稿日期: 2013-03-22 修回日期: 2013-04-15
接受日期: 2013-04-27 在线出版日期: 2013-06-08

Association of endotoxin and endothelin-1 with acute kidney injury in patients with acute pancreatitis

Hua-Lan Huang, Xin Nie, Bin Wu, Yong He, Hao-Lan Song, Tong-Xing Luo, Bao-Xiu Gao, Gui-Xing Li

Hua-Lan Huang, Xin Nie, Bin Wu, Yong He, Hao-Lan Song, Tong-Xing Luo, Bao-Xiu Gao, Gui-Xing Li, Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China
Supported by: the Supporting Program of Department of Science and Technology of Sichuan Province, No. 2010SZ0252
Correspondence to: Gui-Xing Li, Associate Professor, Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, 37 Wainan Guoxue Xiang, Chengdu 610041, Sichuan Province China. liguixing27@163.com
Received: 2013-03-22 Revised: 2013-04-15
Accepted: 2013-04-27 Published online: 2013-06-08

Abstract

AIM: To investigate the association of endotoxin and endothelin-1 with acute kidney injury in patients with acute pancreatitis (AP).

METHODS: Fifty-two AP patients with acute kidney injury and equal number of AP patients without acute kidney injury were enrolled in this study. Blood samples were obtained from all patients for laboratory analysis of liver function, renal function, electrolytes, procalcitonin (PCT) and endothelin-1 (ET-1).

RESULTS: The SIRS score showed no significant

difference between cases and controls (2.66 ± 0.86 vs 2.30 ± 1.00 , $t = 1.90$, $P > 0.05$), indicating that both groups suffered from systemic inflammatory response. The levels of PCT (23.24 ng/mL vs 0.23 ng/mL, $Z = -7.31$, $P < 0.05$), ET-1 (7.61 pg/mL vs 2.17 pg/mL vs 2.34 pg/mL ± 1.28 pg/mL, $t = 4.98$, $P < 0.05$), urea ($Z = -2.17$), creatinine ($Z = -7.69$) and cystatin C ($Z = -8.39$) were significantly higher in cases than in controls. The mortality and improvement rates also differed significantly between cases and controls (36.5% vs 5.8% ; 21.2% vs 94.2% , $\chi^2 = 141.92$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Endotoxin and ET-1 are closely associated with the development of acute kidney injury possibly by inducing severe renal vasoconstriction.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Endotoxemia; Procalcitonin; Endothelin-1; Acute pancreatitis; Acute kidney injury

Huang HL, Nie X, Wu B, He Y, Song HL, Luo TX, Gao BX, Li GX. Association of endotoxin and endothelin-1 with acute kidney injury in patients with acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(16): 1549-1553
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1549.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i16.1549>

摘要

目的: 探讨内毒素和内皮素-1(endothelin-1, ET-1)与急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者并发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的关系。

方法: 纳入我院2011-01/2012-07 AP并发AKI住院患者52例(病理组)与同期AP无AKI住院患者52例(对照组), 收集研究对象临床资料, 计算全身炎症反应(systemic inflammatory response, SIRS)评分, 并采集血液分析两组生化指标、白细胞计数、降钙素原(procalcitonin, PCT)和ET-1水平。分析比较两组的临床资料和实验室结果。

■背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上常见的一种急腹症, 尤其是重症急性胰腺炎, 常并发多器官功能损伤, 包括肾脏、心血管系统等, 其中急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是AP患者的一种致死性并发症, 其死亡率高达74.3%。

■同行评议者

李国威, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院普通外科

■研究前沿

有效循环血容量不足、肾血流动力学障碍是AP患者发生AKI主要的原因,但AKI发生的确切机制尚未完全阐明。

结果:病理组SIRS评分为 2.66 ± 0.86 ,对照组为 2.30 ± 1.00 ,两组均存在全身炎症反应,但差异无统计学意义($t = 1.90, P > 0.05$)。病理组PCT和ET-1分别为 23.24 ng/mL (9.99 ng/mL , 70.44 ng/mL)和 $7.61 \text{ pg/mL} \pm 2.17 \text{ pg/mL}$,高于对照组的 0.23 ng/mL (0.11 ng/mL , 0.61 ng/mL)($Z = -7.31, P < 0.05$)和 $2.34 \text{ pg/mL} \pm 1.28 \text{ pg/mL}$ ($t = 4.98, P < 0.05$)。病理组尿素、肌酐、血胱抑素C分别为 19.75 mmol/L (13.44 mmol/L , 25.75 mmol/L)、 344.0 mmol/L (281.8 mmol/L , 450.8 mmol/L)、 $3.09 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ($2.43 \text{ } \mu\text{mol/L}$, $4.11 \text{ } \mu\text{mol/L}$)、高于对照组 4.48 mmol/L (3.45 mmol/L , 7.48 mmol/L)、 49.4 mmol/L (43.8 mmol/L , 70.6 mmol/L)、 $0.86 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ($0.69 \text{ } \mu\text{mol/L}$, $1.02 \text{ } \mu\text{mol/L}$)(Z 值分别为 -7.69 、 -8.39 和 $-8.31, P < 0.05$)。病理组和对照组死亡率分别为 36.5% 和 5.8% ,好转率分别为 21.2% 和 94.2% ($\chi^2 = 141.92, P < 0.05$)。

结论:内毒素诱导ET-1表达增加,ET-1强烈收缩肾血管引发肾灌注不足,导致AP患者并发AKI。内毒素和ET-1与AP患者并发AKI关系密切。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词:内毒素血症;降钙素原;内皮素-1;急性胰腺炎;急性肾损伤

核心提示:内毒素诱导内皮素-1(endothelin-1, ET-1)表达增加,ET-1强烈收缩肾血管引发肾灌注不足,导致急性胰腺炎(acute pancreatitis)患者并发急性肾损伤(acute kidney injury)。

黄华兰, 聂鑫, 吴斌, 贺勇, 宋昊岚, 罗通行, 高宝秀, 李贵星. 内毒素和内皮素-1与急性胰腺炎患者并发急性肾损伤的关系. 世界华人消化杂志 2013; 21(16): 1549-1553 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1549.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i16.1549>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上常见的一种急腹症,尤其是重症急性胰腺炎,常并发多器官功能损伤,包括肾脏、心血管系统等,其中急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是AP患者的一种致死性并发症,其死亡率达 74.3% 。国内外研究认为^[1-3]:有效循环血容量不足、肾血流动力学障碍是AP患者发生AKI主要原因,但AKI发生的确切机制尚未完全阐明。近年来,流行病学调查显示脓毒血症是院内AKI发生的主要原因,其可能的机制是通过内毒素及其介导

的系列反应引发AKI^[4]。内毒素可引起内皮素(endothelin, ET)表达^[5,6],其中ET-1是目前已知体内最强缩血管因子,其受体在肾血管广泛存在。为探讨AP患者发生AKI是否通过内毒素及其介导的ET-1引起,本文通过对AP并发AKI患者的临床资料、实验室指标、降钙素原(procalcitonin, PCT)和ET-1水平进行分析,探讨了内毒素和ET-1与AP并发AKI的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 纳入我院2011-01/2012-07住院的重症AP患者305例,其中并发AKI患者52例(病理组),未出现AKI患者253例,从中随机选取52例患者作为对照组。AP诊断以亚特兰大会议共识意见为准^[7,8];本研究AKI诊断标准为48 h内血清肌酐水平升高超过 50% 。排除标准为:AP患者入院时肾功能不正常、心功能不全及有各种出血患者,慢性胰腺炎患者不纳入本研究。

1.2 方法 对纳入的研究对象按内科标准化治疗方案治疗,同时密切追踪观察患者。当患者出现肾功能障碍并符合AKI诊断时,记录患者的心率、呼吸频率和体温,计算全身炎症反应(systemic inflammatory response, SIRS)评分。SIRS评分标准为:(1)体温 $\geq 38.0 \text{ } ^\circ\text{C}$ 或 $< 36.0 \text{ } ^\circ\text{C}$;(2)心率 $> 90 \text{ 次/min}$;(3)呼吸频率 $> 20 \text{ 次/min}$ 或二氧化碳分压(PaCO_2) $< 32 \text{ mmHg}$;(4)外周血白细胞计数 $\geq 12 \times 10^9/\text{L}$ 或 $< 4 \times 10^9/\text{L}$ 或成熟白细胞 $> 10\%$ 。同时采集患者空腹静脉血4管,包括无添加剂3管用于生化指标、PCT和ET-1的检查,EDTA抗凝血1管用于白细胞(white blood cell, WBC)计数。采用德国罗氏公司Modular-P800全自动生化分析仪测定生化指标;采用日本Sysmex XE 2100全自动血液分析仪测定WBC;采用德国Roche公司Cobas E170化学发光分析仪测定PCT。在本研究中用PCT水平反映患者血液内毒素水平;ET-1检测采用美国Enzo Life Sciences有限公司Endothelin-1 ELISA kit进行分析。本实验室通过美国病理学家协会(College of American Pathologists, CAP)实验室认可,所有分析指标均通过美国病理学家协会的能力验证(proficiency testing, PT)。

统计学处理 采用SPSS17.0软件分析,计数资料采用 χ^2 检验,正态分布计量资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,组间比较采用成组资料的 t 检验,非正态分布计量资料采用中位数(P25, P75)表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

■相关报道

近年来,流行病学调查显示脓毒血症是院内AKI发生的主要原因。

表 1 病理组和对照组一般资料比较

	总体	病理组	对照组	χ^2 或 t 值	P 值
n	104	52	52		
年龄(岁)	49.9 ± 16.0	50.9 ± 15.9	48.6 ± 16.2	0.68	0.50
性别				3.51	0.06
男	69	39	30		
女	35	13	22		
全身炎症反应	2.51 ± 0.92	2.66 ± 0.86	2.30 ± 1.00	1.90	0.06
呼吸	26 ± 7	28 ± 8	24 ± 5		
脉搏	118 ± 24	127 ± 23	106 ± 19		
体温	37.8 ± 1.0	37.9 ± 1.2	37.7 ± 0.7		
白细胞计数	13.9 ± 8.5	12.7 ± 8.0	15.5 ± 9.0		
病情转归 n (%)				141.92	0.00 ^a
死亡	22	19(36.5)	3(5.8)		
自动出院	22	22(42.3)	0		
好转	60	11(21.2)	49(94.2)		

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

表 2 病理组和对照组实验室指标比较

	总体	病理组	对照组	Z 值	P 值
n	104	52	52		
尿素(mmol/L)	11.30(5.36,22.27)	19.75(13.44,25.75)	4.48(3.45,7.48)	-7.69	0.00 ^a
肌酐(mmol/L)	248.0(56.5,355.3)	344.0(281.8,450.8)	49.4(43.8,70.6)	-8.39	0.00 ^a
胱抑素-C(μ mol/L)	2.16(0.89,3.42)	3.09(2.43,4.11)	0.86(0.69,1.02)	-8.31	0.00 ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

表 3 病理组与对照组降钙素原和内皮素-1水平比较

	总体	病理组	对照组	Z 值或 t 值	P 值
n	104	52	52		
降钙素原(ng/mL)	3.15(0.21,23.00)	23.24(9.99,70.44)	0.23(0.11,0.61)	$Z = -7.31$	0.00 ^a
内皮素-1(pg/mL)	5.03 ± 2.01	7.61 ± 2.17	2.34 ± 1.28	$t = 4.98$	0.00 ^c

^a $P < 0.05$, ^c $P < 0.05$ vs 对照组.

2 结果

2.1 一般资料 病理组和对照组一般资料比较见表1. 两组患者年龄、性别、SIRS评分差异无显著性($P > 0.05$); 病理组和对照组的死亡率分别为36.5%和5.8%, 好转率分别为21.2%和94.2%, 两组患者的病情转归存在明显差异($\chi^2 = 141.92$, $P < 0.05$).

2.2 两组患者实验室指标比较 两组肾功能指标比较显示: 病理组尿素、肌酐、血清胱抑素C高于对照组(Z 值分别为: -7.69、-8.39和-8.31, $P < 0.05$)(表2).

2.3 两组患者PCT和ET-1水平比较 病理组患者PCT为23.24 ng/mL(9.99 ng/mL、70.44 ng/mL), 高于对照组0.23 ng/mL(0.11 ng/mL、0.61 ng/mL)($Z = -7.31$, $P < 0.05$). 病理组患者ET-1为7.61 pg/mL ± 2.17 pg/mL, 高于对照组的2.34 pg/mL ± 1.28 pg/mL($t = 4.98$, $P < 0.05$)(表3).

3 讨论

AP是临床上常见的疾病, 其发病率为61-288/10万. AP患者并发多种胰外器官损伤, 其胰外器官损伤中肾功能障碍发生率仅次于肺功能障碍,

■创新盘点

内毒素可能通过TLR4-NF- κ B通路过度表达内皮素-1, 后者通过收缩肾脏系膜细胞和平滑肌细胞, 使肾脏血流严重灌注不足, 引发AKI.

■应用要点

积极预防感染、保持肠道功能正常, 减少肠内毒素的产生和吸收, 从而阻止内毒素血症的发生是预防AP患者发生AKI的关键.

■名词解释

急性肾损伤: 急性肾损伤是一组临床综合征, 以短期内(数时至数天)肾功能急剧下降、含氮代谢产物(血肌酐和尿素氮等)积聚为特征, 表现为氮质血症、水电解质和酸碱平衡紊乱以及全身各系统症状, 可伴有少尿或无尿。

大约在14%-43%。本次实验研究AP患者305例, 其中并发AKI患者52例, AP并发AKI的发生率为17%。病理组和对照组的死亡率分别为36.5%和5.8%, 好转率分别为21.2%和94.2%。研究结果显示: AP患者发生AKI后预后较差, 死亡率高, 因此有必要深入研究AP并发AKI的机制, 从而阻止AKI的发生。本研究结果显示: 病理组与对照组SIRS评分均超过2分, 表明两组患者都存在全身炎症反应综合征, 对照组患者存在SIRS也没有发生AKI, 同时发现两组SIRS结果比较差异无显著性($P>0.05$), 表明SIRS与AP并发AKI关系不密切。

据文献报道^[9], 约42%脓毒症患者并发不同程度AKI。AP患者尤其是SAP患者肠黏膜屏障的保护机制易遭到破坏, 肠黏膜的通透性增加, 从而导致机体发生肠源性细菌(尤其是革兰阴性细菌)感染, 内毒素的实质是革兰阴性细菌细胞壁中的脂多糖, 他可通过肠黏膜屏障进入门静脉, 从而发生肠源性内毒素血症^[10,11]。PCT是降钙素(calcitonin, CT)的前体。在正常情况下由甲状腺C细胞产生, 并在细胞内经过特异性蛋白水解过程生成降钙素。正常人血清PCT水平低于0.05 ng/mL^[12], 在内毒素的刺激下, 机体多种细胞和器官均可表达PCT, 由于这些细胞缺乏特异性蛋白水解酶, PCT不能降解为CT, 从而血液中PCT出现升高, PCT水平可代表内毒素水平^[13-15]。本研究发现病理组PCT水平明显高于对照组($P<0.05$), 结果表明AKI患者体内存在高浓度的内毒素。病理组ET-1水平明显高于对照组($P<0.05$), ET-1是迄今为止体内发现的最强烈的血管收缩因子, 肾小球系膜细胞、血管平滑肌细胞等存在高密度ET-1受体, ET-1与其受体结合导致肾血流量减少, 引发AKI^[16]。内毒素是ET-1最强烈的刺激剂, 内毒素血症可以导致体内ET-1水平升高^[17], 其可能机制是内毒素通过Toll样受体4(toll like receptor 4, TLR4)介导核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)途径引发AKI^[18]。TLR4是介导内毒素信号跨膜传导主要受体^[19], 而NF- κ B是一种广泛存在于组织细胞胞质中的具有多向性转录调节的细胞因子, 能与多种基因启动子特异性结合并增强该基因的转录^[20]。内毒素与TLR4结合后在辅助分子CD14和MD-2等的介导下激活NF- κ B, 活化的NF- κ B发生易位与其胞核内目的基因启动子或增强子上的 κ B位点特异性结合, 启动和调控因子的表达, 从而释放大量ET-1, ET-1通过强烈收缩肾血管的作用, 引起肾血流灌注不足, 从而导致AKI的产生。

总之, 内毒素和ET-1与AP患者并发AKI密切相关。内毒素通过TLR4-NF- κ B通路过度表达ET-1, 后者通过收缩肾脏系膜细胞和平滑肌细胞, 使肾脏血流严重灌注不足, 引发AKI。因此, 积极预防感染、保持肠道功能正常减少肠内毒素的产生和吸收, 从而阻止内毒素血症的发生是预防AP患者发生AKI的关键。此外, 有必要深入研究内毒素-TLR4-NF- κ B-ET-1通路和AKI发生的关系, 探讨AKI发生的分子机制, 为阻止和治疗AP并发AKI提供理论基础。

4 参考文献

- 1 Zhang XP, Wang L, Zhou YF. The pathogenic mechanism of severe acute pancreatitis complicated with renal injury: a review of current knowledge. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 297-306 [PMID: 17597411 DOI: 10.1007/s10620-007-9866-5]
- 2 Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. TNF-alpha as a therapeutic target in acute pancreatitis--lessons from experimental models. *ScientificWorldJournal* 2007; 7: 431-448 [PMID: 17450307 DOI: 10.1100/tsw.2007.98]
- 3 Li H, Qian Z, Liu Z, Liu X, Han X, Kang H. Risk factors and outcome of acute renal failure in patients with severe acute pancreatitis. *J Crit Care* 2010; 25: 225-229 [PMID: 19781906 DOI: 10.1016/j.jcrc.2009.07.009]
- 4 El-Achkar TM, Hosein M, Dagher PC. Pathways of renal injury in systemic gram-negative sepsis. *Eur J Clin Invest* 2008; 38 Suppl 2: 39-44 [PMID: 18826480 DOI: 10.1111/j.1365-2362.2008.02007.x]
- 5 Andersson A, Fenhammar J, Weitzberg E, Sollevi A, Hjelmqvist H, Frithiof R. Endothelin-mediated gut microcirculatory dysfunction during porcine endotoxaemia. *Br J Anaesth* 2010; 105: 640-647 [PMID: 20710019 DOI: 10.1093/bja/aeq217]
- 6 Jesmin S, Yamaguchi N, Zaedi S, Nusrat Sultana S, Iwashima Y, Sawamura A, Gando S. Time-dependent expression of endothelin-1 in lungs and the effects of TNF- α blocking peptide on acute lung injury in an endotoxemic rat model. *Biomed Res* 2011; 32: 9-17 [PMID: 21383506]
- 7 Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, van Leeuwen MS, Horvath KD, Freeny PC, Gooszen HG. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg* 2008; 95: 6-21 [PMID: 17985333 DOI: 10.1002/bjs.6010]
- 8 Zaheer A, Singh VK, Qureshi RO, Fishman EK. The revised Atlanta classification for acute pancreatitis: updates in imaging terminology and guidelines. *Abdom Imaging* 2013; 38: 125-136 [PMID: 22584543 DOI: 10.1007/s00261-012-9908-0]
- 9 Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008; 12: R47 [PMID: 18402655 DOI: 10.1186/cc6863]
- 10 刘晓臣, 彭燕. 肠屏障功能障碍与重症急性胰腺炎. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3131-3135
- 11 Zhang J, Yuan C, Hua G, Tong R, Luo X, Ying Z. Early gut barrier dysfunction in patients with severe acute pancreatitis: attenuated by continuous blood purification treatment. *Int J Artif Organs*

- 2010; 33: 706-715 [PMID: 21077043 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31815a399f]
- 12 Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 396-402 [PMID: 11500339 DOI: 10.1164/ajrccm.164.3.2009052]
- 13 Zannoni A, Giunti M, Bernardini C, Gentilini F, Zaniboni A, Bacci ML, Forni M. Procalcitonin gene expression after LPS stimulation in the porcine animal model. *Res Vet Sci* 2012; 93: 921-927 [PMID: 22001598 DOI: 10.1016/j.rvsc.2011.09.011]
- 14 Endo S, Aikawa N, Fujishima S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, Kushimoto S, Yukioka H, Kato N, Totsuka K, Kikuchi K, Ikeda T, Ikeda K, Yamada H, Harada K, Satomura S. Usefulness of procalcitonin serum level for the discrimination of severe sepsis from sepsis: a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2008; 14: 244-249 [PMID: 18574663 DOI: 10.1007/s10156-008-0608-1]
- 15 de Kruif MD, Lemaire LC, Giebelen IA, Struck J, Morgenthaler NG, Papassotiriou J, Elliott PJ, van der Poll T. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Med* 2008; 34: 518-522 [PMID: 18080111 DOI: 10.1007/s00134-007-0955-x]
- 16 Fenhammar J, Andersson A, Forestier J, Weitzberg E, Sollevi A, Hjelmqvist H, Frithiof R. Endothelin receptor A antagonism attenuates renal medullary blood flow impairment in endotoxemic pigs. *PLoS One* 2011; 6: e21534 [PMID: 21760895 DOI: 10.1371/journal.pone.0021534]
- 17 Divino JN, Chawla KS, da Silva CM, Bjorge AM, Brittingham A. Endothelin-1 production by the canine macrophage cell line DH82: enhanced production in response to microbial challenge. *Vet Immunol Immunopathol* 2010; 136: 127-132 [PMID: 20207425 DOI: 10.1016/j.vetimm.2010.02.006]
- 18 Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, Sanjo H, Ogawa T, Takeda Y, Takeda K, Akira S. Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product. *J Immunol* 1999; 162: 3749-3752 [PMID: 10201887]
- 19 Sawa H, Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Shinzeki M, Nakajima T, Kuroda Y. Role of toll-like receptor 4 in the pathophysiology of severe acute pancreatitis in mice. *Surg Today* 2007; 37: 867-873 [PMID: 17879036 DOI: 10.1007/s00595-007-3520-x]
- 20 Rakonczay Z, Hegyi P, Takács T, McCarroll J, Saluja AK. The role of NF-kappaB activation in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut* 2008; 57: 259-267 [PMID: 17675325 DOI: 10.1136/gut.2007.124115]

■同行评价

本文学术水平较高, 具有一定临床指导意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。