

清肺承气颗粒对早期重症急性胰腺炎的影响

李静, 傅强, 祁蕾, 杜超, 余杨梓

■背景资料

急性胰腺炎是临床常见的危急重症, 而43%-50%可发展为重症急性胰腺炎, 早期阶段是重症急性胰腺炎死亡高峰之一。中西医结合治疗对重症急性胰腺炎的积极地治疗效果, 越来越被人们所重视。

李静, 祁蕾, 天津医科大学中西医结合临床 天津市 300070
傅强, 天津市第四中心医院 天津市 300140
杜超, 余杨梓, 天津市南开医院重症医学科 天津市 300100
李静, 在读硕士, 主要从事重症急性胰腺炎免疫失衡的研究。
国家重点基础研究发展计划基金资助项目, No. 2009CB522703
作者贡献分布: 李静负责部分资料收集与实验的完成、总结、数据分析及论文撰写; 傅强负责课题设计与全文理论指导; 祁蕾、杜超及余杨梓负责部分资料的收集与实验的完成。
通讯作者: 傅强, 主任医师, 300140, 天津市河北区中山路1号, 天津市第四中心医院。fq@medmail.com.cn
电话: 022-26183127
收稿日期: 2014-01-13 修回日期: 2014-03-01
接受日期: 2014-03-12 在线出版日期: 2014-04-18

Effect of Qingfei Chengqi granules on immune response in patients with early severe acute pancreatitis

Jing Li, Qiang Fu, Lei Qi, Chao Du, Yang-Zi Yu

Jing Li, Lei Qi, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China
Qiang Fu, the Fourth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300140, China
Chao Du, Yang-Zi Yu, Department of Critical Care Medicine, Nankai Hospital, Tianjin 300100, China
Supported by: National Key Basic Research Program, No. 2009CB522703
Correspondence to: Qiang Fu, Chief Physician, the Fourth Central Hospital of Tianjin, 1 Zhongshan Road, Tianjin 300140, China. fq@medmail.com.cn
Received: 2014-01-13 Revised: 2014-03-01
Accepted: 2014-03-12 Published online: 2014-04-18

Abstract

AIM: To observe the effect of Qingfei Chengqi granules on immune response in early severe acute pancreatitis (SAP) patients.

METHODS: Sixty-eight patients with early SAP were randomly assigned to either an observation group or a control group. The observation group received Western medicine treatment plus Qingfei Chengqi granules, while the control group received Western medicine therapy plus placebo. The expression rate of human leukocyte antigen DR [HLA-DR (%)], helper T lymphocytes 1/2 (Th1/Th2) and regulatory T lymphocytes (Tregs)

in peripheral blood were determined on days 1, 3, 7 and 14.

RESULTS: Nine (13.24%) patients die within 28 days, including three (9.09%) in the observation group and six (17.14%) in the control group. Compared with the control group, HLA-DR (%) on days 7 and 14 ($86.77\% \pm 17.39\%$ vs $65.46\% \pm 28.72\%$, $85.43\% \pm 20.36\%$ vs $73.32\% \pm 29.03\%$, $P < 0.05$ for both) and Tregs on days 1 and 3 ($9.37\% \pm 5.61\%$ vs $5.65\% \pm 3.75\%$, $9.10\% \pm 6.86\%$ vs $7.09\% \pm 4.80\%$, $P < 0.05$ for both) were significantly increased, and Th1/Th2 on days 7 and 14 (3.58 ± 3.74 vs 4.62 ± 2.69 , 3.54 ± 2.65 vs 5.64 ± 2.34 , $P < 0.05$ for both) were significantly decreased in the observation group. Compared with pretreatment values in the observation group, HLA-DR (%) on days 7 and 14 ($86.77\% \pm 17.39\%$ vs $67.71\% \pm 28.63\%$, $85.43\% \pm 20.36\%$ vs $67.71\% \pm 28.63\%$, $P < 0.05$ for both) and Tregs on days 1 and 3 ($9.37\% \pm 5.61\%$ vs $6.11\% \pm 4.08\%$, $9.10\% \pm 6.86\%$ vs $6.11\% \pm 4.08\%$, $P < 0.05$) were significantly increased, and Th1/Th2 on days 7 and 14 (3.58 ± 3.74 vs 5.96 ± 6.12 , 3.54 ± 2.65 vs 5.96 ± 6.12 , $P < 0.05$ for both) were significantly decreased after treatment. Compared with pretreatment values in the control group, HLA-DR (%) on day 14 ($73.32\% \pm 29.03\%$ vs $61.71\% \pm 28.77\%$, $P < 0.05$) were significantly increased.

CONCLUSION: Qingfei Chengqi granules may enhance antigen presentation and immune response to reduce immune suppression in early SAP possibly by inducing high expression of Treg cells to promote the transition of Th1 to Th2 cells, thereby reducing inflammation damage and fatality rate.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Qingfei chengqi granules; Human leukocyte antigen DR site; The helper T lymphocyte 1/2; The regulatory T lymphocyte

Li J, Fu Q, Qi L, Du C, Yu YZ. Effect of Qingfei Chengqi granules on immune response in patients with early

■同行评议者

周翔宇, 副主任医师, 泸州医学院附属医院血管甲状腺外科

severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(11): 1602-1606 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1602.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i11.1602>

摘要

目的: 观察清肺承气颗粒对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)早期免疫反应的影响, 及对病死率的影响。

方法: 68例确诊为SAP早期的患者, 随机分为观察组和对照组; 观察组给予西医常规治疗+清肺承气颗粒, 对照组给予西医常规治疗+安慰剂。分别于第1、3、7、14天, 检测患者外周血人类白细胞抗原DR位点(human leukocyte antigen DR site, HLA-DR)表达率、T辅助淋巴细胞1/2(the helper T lymphocyte 1/2, Th1/Th2)、自然调节性T细胞(the regulatory T lymphocyte, Treg)。

结果: 28 d内患者死亡9例(13.24%), 其中观察组死亡3例(9.09%), 对照组死亡6例(17.14%)。观察组与对照组相比, HLA-DR表达率在第7、14天显著升高($86.77\% \pm 17.39\%$ vs $65.46\% \pm 28.72\%$ 和 $85.43\% \pm 20.36\%$ vs $73.32\% \pm 29.03\%$, $P < 0.05$), Th1/Th2在第7、14天显著降低(3.58 ± 3.74 vs 4.62 ± 2.69 和 3.54 ± 2.65 vs 5.64 ± 2.34 , $P < 0.05$), Treg阳性率在第3、7天显著升高($9.37\% \pm 5.61\%$ vs $5.65\% \pm 3.75\%$ 和 $9.10\% \pm 6.86\%$ vs $7.09\% \pm 4.80\%$, $P < 0.05$)。与观察组本组患者入组时相比, HLA-DR表达率第7、14天明显升高($86.77\% \pm 17.39\%$ vs $67.71\% \pm 28.63\%$ 和 $85.43\% \pm 20.36\%$ vs $67.71\% \pm 28.63\%$, $P < 0.05$), Th1/Th2在第7、14天显著降低(3.58 ± 3.74 vs 5.96 ± 6.12 和 3.54 ± 2.65 vs 5.96 ± 6.12 , $P < 0.05$), Treg阳性率在第3、7天显著升高($9.37\% \pm 5.61\%$ vs $6.11\% \pm 4.08\%$ 和 $9.10\% \pm 6.86\%$ vs $6.11\% \pm 4.08\%$, $P < 0.05$), 与对照组本组患者入组时相比, HLA-DR表达率在第14天显著升高($73.32\% \pm 29.03\%$ vs $61.71\% \pm 28.77\%$, $P < 0.05$)。

结论: 清肺承气颗粒可能增强SAP早期的抗原呈递, 增强免疫应答的启动, 降低免疫抑制; 同时可能通过Treg细胞的高表达来促进Th1向Th2细胞转化, 减轻炎症反应对机体的损害来降低病死率。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 重症急性胰腺炎; 清肺承气颗粒; 人类白细胞抗原DR位点; T辅助淋巴细胞1/2; 调节性T细胞

核心提示: 中西医结合治疗急性胰腺炎是近年来研究的热点。本课题组从临床现象水平研究表明中西医结合治疗与重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)免疫反应及预后具有重要的关系, 但其在细胞水平的作用尚不清楚。我们检测人类白细胞抗原DR位点(human leukocyte antigen DR site)(%)、T辅助淋巴细胞1/2(the helper T lymphocyte 1/2)、与自然调节性T细胞(the regulatory T lymphocyte)(%)发现其可能通过增强SAP早期的抗原呈递, 减少炎症反应, 从而降低死亡率。

李静, 傅强, 祁蕾, 杜超, 余杨梓. 清肺承气颗粒对早期重症急性胰腺炎的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(11): 1602-1606 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1602.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i11.1602>

0 引言

急性胰腺炎是胰腺内胰酶由于各种因素被激活后引发的炎症反应, 是临床常见的危急重症, 其病死率为5%-10%^[1]。急性胰腺炎的发生正逐年上升, 而43%-50%可发展为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP), 为社会和人们带来越来越重的负担^[2-4]。SAP早期, 胰腺炎症激活细胞因子的级联反应, 临床表现为全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)^[5], 与SAP早期存在的免疫失衡和过度炎症反应有关。中西医结合治疗对重症急性胰腺炎的治疗效果, 越来越被人们所重视。本文旨在研究中药清肺承气颗粒对重症急性胰腺炎患者早期免疫反应的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 所有入选病例, 均是自2010-02/2013-05天津市南开医院收治的SAP患者。选取符合条件的患者68例入组, 随机分为实验组33例与对照组35例。两组患者在年龄, 性别比例, APACHE II评分等一般资料不具有可比性(表1)。纳入标准: 第一, 所有入选的病例均符合中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组制定的《中国急性胰腺炎诊治指南》诊断标准^[6], 并且处于SAP早期即全身炎症反应期[自发病至1 wk左右。临床上常可出现休克、急性呼吸窘迫综合征、急性胃肠功能衰竭、急性肾衰、胰性脑病等并发症^[7,8]。SIRS的诊断标准符合以下临床表现中的2项及以上: (1)心率>90次/min; (2)体温<36℃或>38℃; (3)WBC< $4 \times 10^9/L$ 或> $12 \times 10^9/L$; (4)呼吸频率>20

■研究前沿

目前, 中西医结合治疗对疾病的积极作用已经得到初步的印证, 其作用机制一直是研究的热点, 临床免疫学指标表达水平的研究可以为中西医结合治疗急性胰腺炎提供更有力的证据。

■相关报道

临床中西医结合治疗是近年来研究的热点,目前有大量文献报道了中西医结合治疗对疾病的积极作用,特别是脓毒症、类风湿性关节炎等,而对急性胰腺炎的报道相对较少。

次/min或 $PCO_2 < 32$ mmHg]。第二,征得患者或家属知情同意。排除标准:(1)发病24 h死亡者;(2)慢性疾病临终状态者;(3)合并外伤、妊娠、免疫缺陷病、乙型肝炎表面抗原阳性、严重心血管疾病、终末期肝肾疾病、恶性肿瘤者;(4)近3 mo内使用激素或免疫抑制剂者;(5)病因含有医源性或者正在进行有可能干扰本研究的其他治疗及研究;(6)入组24 h内死亡和自动出院者。

1.2 方法

1.2.1 治疗:两组均给予基础治疗,禁食水,胃肠减压,纠正水、电解质紊乱,早期的液体复苏,及各脏器功能的维护等^[6,7]。实验组和对照组分别给予清肺承气颗粒和安慰剂1袋(11.2 g/袋,药品为江阴天江药业有限公司生产,安慰剂为与清肺承气颗粒形态相近无药效作用的颗粒剂),加水200 mL,胃管注入/鼻饲,2袋加水400 mL,灌肠治疗,2次/日,疗程为10 d,观察14 d。

1.2.2 指标观察:所有患者于入选后第1、3、7、14天观察记录生命体征(体温、呼吸、心率、血压24 h内最高值)。血常规、血凝五项、动脉血气分析、心肝肾功能、电解质等检查由天津市南开医院检验科提供检验数据。观察28 d内死亡情况,并计算病死率。清晨抽取外周血测定第1、3、7、14天患者外周血人类白细胞抗原DR位点(human leukocyte antigen DR site, HLA-DR)表达率、T辅助淋巴细胞1/2(the helper T lymphocyte 1/2, Th1/Th2)、自然调节性T细胞(the regulatory T lymphocyte, Treg)百分比。

1.2.3 外周血HLA-DR的测定:采用Fu等^[9]的方法。流式细胞仪(FACS Calibur, BD, 美国)用前向角和侧向角结合单核细胞表面特异性标志物来设立单核细胞门,通过同型对照来设定阈值,计数至少10000个细胞。HLA-DR表达结果用表达HLA-DR的单核细胞百分数来表示, $HLA-DR(\%) = HLA-DR^+/CD14^+ \times 100\%$ 。

1.2.4 外周血Th1/Th2的测定:采用余杨梓等^[10]的方法。采用流式细胞仪(FACS Calibur, BD, 美国)使用CaliBRITE标准微球,调节流式细胞仪PMT电压度。在Cell Quest软件下,获取10000个细胞。

1.2.5 外周血Treg的测定:采用Fu等^[9]的方法。采用流式细胞仪(FACS Calibur, BD, 美国)用前向角和侧向角来设立淋巴细胞门,计数至少10000个细胞,以CD4/FITC、CD25/APC设门, Foxp3/PE阳性即为Treg细胞。 $Treg(\%) = CD4^+CD25^+ \times FoxP3(\%) / CD4^+ \times 100\%$ 。

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件。计量

表1 两组一般资料比较

分组	n	年龄(岁)	性别(男/女)	APACHE II
观察组	33	48.79 ± 12.21	24/9	11.34 ± 5.88
对照组	35	43.66 ± 12.58	25/10	10.50 ± 3.54

资料采用mean ± SD表示,先进行方差齐性检验,方差齐者用方差分析,方差不齐者用平方根变换数据使之成为方差齐性后进行方差分析;组间比较采用独立t检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者预后情况 68例患者中,28 d病死人数为9例,病死率为13.24%,其中观察组3例(9.09%),对照组6例(17.14%)。完成14 d观察人数的为54例,其中3例,完成第1天观察后死亡,其中2例死于感染性休克引起的多脏器功能衰竭,1例死于腹腔大出血。1例完成第1、3天观察后死亡,死因为肾功能衰竭引起的多脏器功能衰竭,2例完成1、3、7 d观察后死亡,死因均为炎症反应引起的多脏器功能衰竭,3例完成整个观察后死亡,2例死于感染性休克引起的多脏器功能衰竭,1例死于侵袭性曲霉菌性肺炎;5例完成第1、3、7天观察后好转,自动退出试验。

2.2 两组外周血HLA-DR(%), Th1/Th2、Treg(%)比较 统计两组患者病死率,比较第1、3、7、14天患者外周血HLA-DR(%), Th1/Th2、Treg(%)的变化。28 d内患者死亡9例(13.24%),其中观察组死亡3例(9.09%),对照组死亡6例(17.14%)。两组相比,HLA-DR(%), Th1/Th2在第7、14天, Treg(%)在第3、7天,均 $P < 0.05$ 。与观察组本组患者入组时相比,HLA-DR(%), Th1/Th2在第7、14天, Treg(%)在第3、7天差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。与对照组本组患者入组时相比,HLA-DR(%)在第14天差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表2)。

3 结论

SAP胰酶激活引起胰腺自身消化的局部炎症,可引起巨噬细胞和中性粒细胞释放大量的炎症介质,同时SAP胃肠黏膜缺血再灌注引起其通透性增高,胃肠道黏膜屏障损害,局部和全身免疫力下降,肠道细菌由肠壁进入血液,进一步刺激已经活化的巨噬细胞产生过量炎性因子。这些炎症介质之间又可互相激发,互相促进,引起过

表 2 两组外周血HLA-DR(%)、Th1/Th2、Treg(%)比较 (mean ± SD)

分组	n	HLA-DR(%)	Th1/Th2	Treg(%)
观察组				
第1天	33	67.71 ± 28.63	5.96 ± 6.12	6.11 ± 4.08
第3天	33	74.12 ± 27.47	4.54 ± 3.78	9.37 ± 5.61 ^{ac}
第7天	33	86.77 ± 17.39 ^{ac}	3.58 ± 3.74 ^{ac}	9.10 ± 6.86 ^{ac}
第14天	28	85.43 ± 20.36 ^{ac}	3.54 ± 2.65 ^{ac}	7.43 ± 6.75
对照组				
第1天	35	61.71 ± 28.77	5.62 ± 2.47	6.13 ± 3.75
第3天	32	62.79 ± 28.23	5.53 ± 1.74	5.65 ± 3.75
第7天	31	65.46 ± 28.72	4.62 ± 2.69	7.09 ± 4.80
第14天	29	73.32 ± 29.03 ^c	5.64 ± 2.34	6.34 ± 3.96

^a*P*<0.05 vs 对照组; ^c*P*<0.05 vs 本组第1天. HLA-DR(%): 人类白细胞抗原DR位点表达率;

Th1/Th2: T辅助淋巴细胞1/2; Treg(%): 自然调节性T细胞表达率.

度的全身炎症反应.而这种免疫过激状态,会造成广泛的自身组织破坏,引起多脏器功能不全综合征,甚至会导致死亡.中西医结合治疗对重症急性胰腺炎的积极效果,已经逐渐被大家所认可.本文通过对免疫指标的检测,探讨清肺承气颗粒对重症急性胰腺炎早期免疫反应的作用,及对病死率的影响.

单核细胞HLA-DR的表达在抗原递呈及CD4⁺T淋巴细胞活化过程中发挥重要作用,其功能是识别并呈递单核巨噬细胞表面的外源性抗原肽,激活CD4⁺辅助性T淋巴细胞,而后者可通过不同亚型(Th1/Th2)的分化,及其分泌不同效应因子调节机体的免疫状态.有研究发现SAP患者单核细胞HLA-DR表达明显低于急性轻症胰腺炎患者,认为HLA-DR表达率与病情严重程度密切相关^[11-13].Treg为一类可起负调节作用的CD4⁺T细胞,并通过抑制CD4⁺和CD8⁺T细胞增生和受体功能来调节这些细胞的活性.

HLA-DR(%)是表达水平最高的主要组织相容性复合物Ⅱ,在淋巴细胞的抗原呈递和免疫应答启动过程中起着至关重要的作用,HLA-DR分子的表达也反映了细胞免疫状态^[14,15].在本研究中,观察组HLA-DR(%)自第3天开始上升,第7、14天较入组时显著上升,第7天达到稳态,并持续至第14天,而对照组在第14天开始上升.结果表明,HLA-DR表达率的总体变化为逐渐增高,并趋于稳定.说明在SAP早期,抗原呈递出现障碍,免疫应答启动出现障碍,随着治疗的进展,抗原呈递功能逐渐恢复,免疫启动亦随之被加强.观察组在第3天开始升高,第7天接近正常,

对照组在第14天仍不正常,说明清肺承气颗粒组HLA-DR表达率的增高更明显,而两组存在的差异说明清肺承气颗粒可能会增强抗原呈递,增强免疫应答的启动.

Treg细胞的免疫抑制作用通过细胞间的直接接触及分泌抑制性细胞因子实现,在机体的免疫负调节中发挥重要作用,与许多疾病的发生、发展密切相关^[16].在本研究中观察组第3天即有明显上升,持续到第7天,Treg呈高表达状态,至第14天接近入组时水平,而对照组在整个观察过程中均无明显升高.结果表明,清肺承气颗粒早期即可促进Treg的表达,机体的细胞免疫功能受抑制,使机体趋向自我保护的状态,而最后Treg的表达降低,表明随着治疗的进展,机体免疫逐渐恢复,可能会避免免疫抑制继续发展而引起的进一步的感染等的发生.而对照组并未明显增高考虑可能是由于正常免疫调节机制受损,Treg表面广泛的Toll样受体减少,则其刺激增殖的Treg也减少,不产生或者延迟产生自我保护调节的免疫抑制,而仅在第3天有所上升,可能与机体整体调节机制有关.

在免疫应答的过程中,Th1和Th2细胞的分化直接影响着疾病的发生和发展.Th1可分泌白介素-2(interleukin-2, IL-2), IL-6等促炎因子,而Th2则分泌IL-4, IL-10等抗炎因子.在生理条件下,机体Th1/Th2细胞的免疫功能处于动态平衡状态,一旦这种平衡发生偏离,机体就会趋向疾病状态.有研究发现,在脓毒症发生时,机体外周血Treg比例增加,机体不会发生反应性增殖,并且不产生细胞因子IL-2^[17], IL-2为Th1淋巴细

■应用要点

重症急性胰腺炎早期全身炎症反应及免疫失衡是导致死亡的重要原因,清肺承气颗粒可以通过调节人类白细胞抗原DR位点(human leukocyte antigen DR site)(%)、T辅助淋巴细胞1/2(the helper T lymphocyte 1/2)、与自然调节性T细胞(the regulatory T lymphocyte)(%)减少机体损伤,降低死亡率,为中西医结合治疗重症急性胰腺炎提供了一定依据.

同行评价

文章研究清肺承气颗粒对重症急性胰腺炎早期免疫反应的影响,有一定的创新性,为中西医结合治疗重症急性胰腺炎提供一定的证据。

胞分泌产生的促炎因子。在本研究中,观察组患者早期Th1/Th2就有所下降,而Treg值为上升,表明清肺承气颗粒可通过升高Treg细胞的比例来促进Th1向Th2细胞转化,促使机体由促进炎症反应的状态向抑制炎症反应的状态转变,而减轻炎症反应对机体的损害。而对照组只在第7天才出现变化,原因可能与Treg结果相似的原因,即为机体整体调节机制有关。

总之,在SAP早期即存在炎症反应失控及免疫功能紊乱并存的状态,在SAP早期予清肺承气颗粒治疗,HLA-DR的表达率增加,可能会增强抗原呈递,增强免疫应答的启动,降低免疫抑制;Treg细胞高表达,Th1向Th2细胞转化,均提示清肺承气颗粒可能通过减轻炎症反应对机体的损害,降低病死率。

参考文献

- Jung KH, Song SU, Yi T, Jeon MS, Hong SW, Zheng HM, Lee HS, Choi MJ, Lee DH, Hong SS. Human bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells inhibit inflammation and reduce acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 2011; 140: 998-1008 [PMID: 21130088 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.047]
- Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, Gangarosa LM, Thiny MT, Stizenberg K, Morgan DR, Ringel Y, Kim HP, Dibanventura MD, Carroll CF, Allen JK, Cook SF, Sandler RS, Kappelman MD, Shaheen NJ. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012; 143: 1179-1187.e1-e3 [PMID: 22885331 DOI: 10.1053/j.gastro]
- Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnica I, Radic M, Milic S. Epidemiology of Acute Pancreatitis in the North Adriatic Region of Croatia during the Last Ten Years. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 956149 [PMID: 23476641 DOI: 10.1155/2013/956149]
- Spanier B, Bruno MJ, Dijkgraaf MG. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: a nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3018-3026 [PMID: 23716981 DOI: 10.3748/wjg.v19.i20.3018]
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 王兴鹏, 李兆申, 袁耀宗, 杜奕奇, 曾悦. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013, 上海). *中国实用内科杂志* 2013; 33: 530-535
- 屈振亮, 傅强, 夏庆. 重症急性胰腺炎中西医结合诊治常规(草案). *中国中西医结合外科杂志* 2007; 6: 232-236
- 傅强, 崔乃强. 重症急性胰腺炎早期器官损害的特征及防治. *中国中西医结合外科杂志* 2010; 16: 151-154
- Fu Q, Cui N, Yu W, Du C. Percentages of CD4+ T regulatory cells and HLA-DR expressing monocytes in severe intra-abdominal infections. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 475-478 [PMID: 20233010 DOI: 10.3109/00365541003660021]
- 余杨梓, 傅强, 李静. 免疫失衡在重症急性胰腺炎患者继发全身感染中的作用. *天津医药* 2012; 40: 672-674
- Götzinger P, Sautner T, Spittler A, Barlan M, Wamser P, Roth E, Jakesz R, Függer R. Severe acute pancreatitis causes alterations in HLA-DR and CD14 expression on peripheral blood monocytes independently of surgical treatment. *Eur J Surg* 2000; 166: 628-632 [PMID: 11003431 DOI: 10.1080/110241500750008286]
- 覃月秋, 廖品琥, 王超, 尹毅霞, 苏建伟, 蒋旗, 易廷庄. 重症急性胰腺炎患者外周血单核细胞HLA-DR的表达及其临床意义. *免疫学杂志* 2013; 29: 606-610
- 李薇, 谢文悦, 张卫云, 张璇, 张玉新, 高贵阳. HLA-DR/CD14在外周血单核细胞中的表达及其临床意义. *解放军医学杂志* 2011; 36: 61-63
- Lin ZQ, Guo J, Xia Q, Yang XN, Huang W, Huang ZW, Xue P. Human leukocyte antigen-DR expression on peripheral monocytes may be an early marker for secondary infection in severe acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2013 Sep 20. [Epub ahead of print] [PMID: 24052484]
- Yoshida S. [Monocyte HLA-DR expression as predictors of clinical outcome for patients with sepsis]. *Nihon Rinsho* 2004; 62: 2281-2284 [PMID: 15597796]
- Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* 2007; 148: 32-46 [PMID: 17328715 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03356.x]
- Wisnoski N, Chung CS, Chen Y, Huang X, Ayala A. The contribution of CD4+ CD25+ T-regulatory-cells to immune suppression in sepsis. *Shock* 2007; 27: 251-257 [PMID: 17304105 DOI: 10.1097/01.shk.0000239780.33398.e4]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

