

大黄素与白藜芦醇治疗重症急性胰腺炎的作用机制对比及其展望

孙发律, 滕勇生, 尚东

■背景资料

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病情凶险, 死亡率高。近年来大黄素与白藜芦醇在治疗SAP动物模型研究十分活跃。二者均能发挥抗炎、改善微循环、诱导腺泡细胞凋亡、清除氧自由基、维持肠黏膜屏障、保护胰外远处器官组织等, 在SAP发病的多个环节中发挥治疗作用。

孙发律, 滕勇生, 尚东, 大连医科大学附属第一医院普外科 辽宁省胆胰疾病中西医结合治疗中心 辽宁省大连市 116011

孙发律, 在读硕士, 主要从事胆胰疾病中西医结合治疗的研究。国家自然科学基金资助项目, No. 81373875

辽宁省教育厅科学技术研究项目, No. L2013349

作者贡献分布: 论文构思与写作由孙发律完成; 滕勇生负责校对; 尚东负责最终审核。

通讯作者: 尚东, 教授, 主任医师, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院普外科。

tougao1971@163.com

电话: 0411-83635963

收稿日期: 2015-08-07 修回日期: 2015-08-14

接受日期: 2015-08-26 在线出版日期: 2015-09-28

Mechanisms of action of emodin and resveratrol in severe acute pancreatitis: A comparison

Fa-Lv Sun, Yong-Sheng Teng, Dong Shang

Fa-Lv Sun, Yong-Sheng Teng, Dong Shang, Department of General Surgery, Dalian Medical University, the First Affiliated Hospital; Liaoning Pancreato-Biliary Center, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373875; Science and Technology Research Project of Liaoning Provincial Education Department, No. L2013349

Correspondence to: Dong Shang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Dalian Medical University, the First Affiliated Hospital, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. tougao1971@163.com

Received: 2015-08-07 Revised: 2015-08-14

Accepted: 2015-08-26 Published online: 2015-09-28

abdominal disease, and 20% of AP cases progress to severe acute pancreatitis (SAP). Current studies have found that pancreatic microcirculation disturbance, leukocyte over-activation, inflammatory mediator overexpression, cell apoptosis disorders in damaged tissue, and calcium overload play important roles in SAP progression. Numerous studies have shown that traditional Chinese medicine (TCM) has a protective effect on SAP. In recent ten years, emodin and resveratrol are hot spot in the field of research on the treatment of SAP animal models with TCM. This review attempts to illuminate and compare the potential mechanisms of action of emodin and resveratrol in SAP from the perspective of traditional Chinese pharmacology and modern pharmacology.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Traditional Chinese medicine; Emodin; Resveratrol

Sun FL, Teng YS, Shang D. Mechanisms of action of emodin and resveratrol in severe acute pancreatitis: A comparison. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(27): 4376-4383 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4376.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i27.4376>

■同行评议者

齐清会, 教授, 大连医科大学附属第一医院

Abstract

Acute pancreatitis (AP) is a common acute

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上常见的急腹症之一, 约20%发展为重症急性

胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP). 微循环障碍、白细胞过度活化、活性氧的大量释放、炎症因子过表达、细胞凋亡紊乱和钙超载在SAP的发展过程中起重要作用. 大量文献报道中药对SAP有较好的疗效. 近十年来发现大黄素与白藜芦醇在治疗SAP动物模型研究十分活跃. 本综述旨在归纳大黄素、白藜芦醇治疗SAP实验研究的作用机制, 通过从传统中药学及现代药理学角度对比分析二者在治疗SAP作用及机制的异同点, 为临床开发新的治疗SAP的中药复方注射液提供新的思路.

© 2015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; 中药; 大黄素; 白藜芦醇

核心提示: 本综述归纳大黄素、白藜芦醇治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)实验研究的作用机制, 通过从传统中药学及现代药理学角度对比分析二者在治疗SAP作用机制的异同点, 为临床开发新的中药复方注射液治疗SAP提供新的思路.

孙发律, 滕勇生, 尚东. 大黄素与白藜芦醇治疗重症急性胰腺炎的作用机制对比及其展望. 世界华人消化杂志 2015; 23(27): 4376-4383 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4376.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i27.4376>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上常见的急腹症之一, 约20%发展为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)^[1]. 目前国内、外学者公认胰酶自我消化和全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)形成是导致AP发病、加重的潜在机制. SAP作为一种急性炎症性疾病, 微循环障碍、白细胞过度活化、活性氧的大量释放、炎症因子过表达、细胞凋亡紊乱和钙超载在SAP的发展过程中起重要作用^[2,3]. 过去几十年来, 随着重症监护医学的飞跃发展, AP的整体死亡率呈下降趋势, 但合并有严重并发症SAP患者的死亡率仍维持在40%左右^[4]. 过去大量实验研究^[5,6]证实中药对SAP有治疗和预防作用, 能明显改善其预后. 查阅国内、外近十年来有关中草药单体治疗SAP实验研究, 发现大黄素与白藜芦醇在该

领域研究中最为活跃. 本综述旨在归纳大黄素、白藜芦醇治疗SAP实验研究的作用机制, 通过从传统中药学及现代药理学角度对比分析二者在治疗SAP作用的异同点, 为临床开发新的中药复方注射液治疗SAP提供新的依据与思路.

大黄素化学名为1,3,8-三羟基-6-甲基蒽醌, 分子式为 $C_{15}H_{10}O_5$, 是中药大黄的活性成分. 白藜芦醇化学名为(E)-3,5,4-三羟基二苯乙烯, 分子式为 $C_{14}H_{12}O_3$, 是中药虎杖的活性成分. 大黄素和白藜芦醇都具有广泛的生物活性, 且均能对SAP发病的多个环节发挥重要作用^[2,7]. 查阅以往含有大黄与虎杖的中药复方汤剂或中成药治疗胰腺炎, 发现20世纪90年代时我国胃肠病专家曾在全国急性痛证会议上研制处方牛黄胰胆通胶囊治疗胆胰急腹症性疾病, 其组方由牛黄、虎杖、王不留行、生大黄、肉桂及青皮配伍而成. 单兆伟等^[8]观察牛黄胰胆通胶囊对临床上30例慢性胆囊炎急性发作、胆石症、慢性胰腺炎患者的疗效观察, 认为该中成药是一种疗效较满意的急性胆、胰痛证用药. 巧合的是, 在传统中医药角度, 大黄与虎杖功效非常相似, 且各有偏重, 二者均具有泻下通便、利湿退黄、清热解毒、活血化瘀功效; 然而, 大黄泻下通便力胜, 虎杖清利湿热力强; 此外, 大黄能凉血止血, 又可治血热吐衄, 虎杖能化痰止咳, 又可治肺热咳嗽^[9]. 依据现代药理学实验研究发现, 二者在治疗SAP作用方面同样也显示出极大的相似性(表1), 均能发挥抗炎、改善微循环、诱导腺泡细胞凋亡、清除氧自由基、维持肠黏膜屏障、保护胰外远处器官组织等作用^[2,7]. 以下将详细阐述二者近年来在SAP发病的多个环节中发挥治疗作用机制的实验研究进展.

1 抑制炎症介质的产生和释放

抑制炎症介质的产生和释放在SAP的治疗中起重要作用. 核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)和活化蛋白-1(activator protein, AP-1)是炎症分子基因转录的重要调控因子, 二者在AP局部及全身性炎症的发病机制中均起重要作用^[10]. SAP起病后, 胰腺及胰外器官组织常伴有大量炎性细胞活化(如巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等), 活化后的巨噬细

■ 研究前沿

大黄素、白藜芦醇均能在SAP发病的多个环节中发挥治疗作用, 且二者在中药功效及现代药理学作用及机制上均既相似又各有侧重. 二者联合用药, 可能引起协同作用, 且二者均便于制成中药复方注射液, 为中药用于SAP早期治疗提供新的思路.

■ 相关报道

近十年来, 大量文献报道大黄素与白藜芦醇通过发挥抗炎、改善微循环、诱导腺泡细胞凋亡、清除氧自由基、维持肠黏膜屏障、保护胰外远处器官组织等, 在SAP发病的多个环节中发挥治疗作用。

表 1 大黄素、白藜芦醇治疗SAP的现代药理学作用研究比较

异同点	大黄素	白藜芦醇
共同点	抑制炎症介质的产生和释放 诱导胰腺腺泡细胞凋亡 改善微循环 清除氧自由基 保护肠黏膜屏障, 抑制肠道细菌移位 阻止Ca ²⁺ 内流, 调节钙超载 SAP致急性肺损伤的保护作用 松弛Oddi括约肌 抗菌作用	
不同点	抑制炎症介质的产生和释放 诱导外周血PMN凋亡, 阻止SIRS向MODS进展 抑制胰酶 促进腺泡细胞再生 导泻作用	对胰外器官的保护作用 (如肺、肝、肾、脑、心)。

SAP: 重症急性胰腺炎; PMN: 外周血中性粒细胞; SIRS: 全身炎症反应综合征; MODS: 多器官功能障碍综合征。

胞可激活NF-κB、AP-1, 分泌、表达多种细胞因子, 如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-1β、IL-2、IL-8、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, NOS)、趋化因子、细胞黏附分子(intercellular cell adhesion molecule, ICAM)-1和血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)-1; 此外, iNOS可以诱导NO过量生成, 反过来促进巨噬细胞分泌炎症因子, 诱导外周血中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMN)的活化、聚集于炎症部位; 与此同时, 活化的PMN又可进一步引起炎症介质的释放。如此恶性循环, 最终触发炎症介质的“瀑布样级联反应”, 导致SIRS形成, 加重胰腺及全身器官组织损伤。

大量实验^[11-14]证明, 大黄和白藜芦醇均可以通过抑制NF-κB和AP-1的活化来降低TNF-α、IL-1β、IL-6以及IL-8等炎症介质的含量, 以减轻SAP胰腺及远处组织损伤。另外, 国内外分别报道^[15,16]大黄素可能通过下调外周血单核细胞与抑制胰腺、肺组织细胞表面的Toll样受体4(Toll-like receptors 4, TLR-4)表达, 抑制其介导的下游炎症信号通路, 减少TNF-α、IL-1β、IL-6的水平, 达到治疗SAP目的。

2 诱导胰腺腺泡细胞及PMN凋亡

细胞凋亡是基因控制的细胞自主性死亡过程, 有利于炎症吸收的有效途径。过去的实验证明, 胰腺腺泡细胞凋亡程度与SAP的严重性呈负相关^[17]; 与此同时, SAP患者较正常人的外周血PMN存在明显的凋亡延迟^[18]。因此, 普遍认为诱导腺泡细胞或PMN凋亡是阻止SAP胰腺坏死进展的自我防御机制^[19,20]。一般认为存在3条主要的凋亡途径: 一是死亡受体途径(Fas/FasL通路); 二是线粒体介导途径[B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)家族, 含半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶9(cysteiny aspartate specific proteinase 9, Caspase9)]; 三是内质网(endoplasmic reticulum, ER)介导途径。目前研究比较多的是前面两种, 对于SAP引起的凋亡主要以线粒体途径为主。

2.1 诱导胰腺腺泡细胞凋亡 大量研究表明, 大黄素与白藜芦醇可以通过诱导SAP大鼠腺泡细胞凋亡发挥重要治疗作用。Li等^[16]报道白藜芦醇减轻SAP大鼠胰腺组织病理损害可能与其通过上调腺泡细胞凋亡调控基因*FasL*的表达有关。侯伊玲等^[21]报道白藜芦醇通过下调胰腺腺泡细胞线粒体DNA修复酶OGG1, 诱导SAP受损的腺泡细胞经线粒体通路凋亡, 以减轻胰腺组织病理损害。Wang等^[22]证明大黄素可诱导凋亡调控基因*Bax*表达增强, 促进腺泡细

胞凋亡, 进而治疗AP. 此外, 试验研究^[23]表明, 大黄素可通过ER应激介导的SAP胰腺腺泡细胞凋亡, 其机制可能是通过激活ER凋亡途径上I α 型ER转膜蛋白激酶(IEER-1 α)及其下游分子所致.

2.2 诱导外周血PMN凋亡 PMN凋亡延迟与SAP所致的SIRS密切相关. PMN是炎症反应的重要标志, 在炎症的发生、发展和转归中发挥着关键的作用. SAP时, 外周血PMN凋亡延迟, 大量的PMN聚集于炎症部位, 分泌大量的细胞因子, 引起“呼吸爆发”, 造成恶性循环, 进而加重SIRS. 因此通过诱导PMN凋亡, 适时、适度地清除过多的PMN, 是治疗SAP的有效途径. 本课题组前期已经证实大黄素诱导SAP外周血PMN凋亡可能与Fas/FasL外源通路及线粒体内源通路激活有关^[24-26]. 此外, 近期本课题组发现大黄素对PMN凋亡的另一潜在机制是通过上调腹腔巨噬细胞mCD14分子的表达, 促进其活化, 进而增强其吞噬、清除凋亡的PMN的能力^[27]. 与此同时, 本课题组正进行有关大黄素对SAP内质网应激介导的中性粒细胞凋亡异常的研究, 发现大黄素可上调内质网凋亡通路Caspase12, 提示大黄素可能通过内质网应激途径介导PMN凋亡. 然而, 目前尚未有关白藜芦醇对SAP外周血PMN凋亡的研究.

3 改善微循环

胰腺微循环障碍是SAP发生、加重的关键性的早期事件, 其通常涉及微血管收缩、内皮细胞损伤及通透性增大、缺血/再灌注损伤、氧自由基产生、血液流变学异常以及血管活性介质及细胞因子[血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)、血栓素A₂(thromboxane A₂, TXA₂)、内皮素(endothelin, ET)、NO]失调等变化^[28]. SAP发生早期, 常伴有肾素血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的激活, 释放肾素血管紧张素(如Ang II), 引起胰腺局部及全身微小动脉收缩, 致使有效血容量减少和微循环灌注不足, 导致毛细血管充血和微血栓形成; 其次, 在SAP早期, 血浆中PAF、TXA₂、ET-1等缩血管物质的水平升高, 加重AP微循环障碍; 此外在缺血、缺氧组织中, H⁺及二磷酸腺苷(adenosine diphosphate)等物质堆积, 可以引起机体凝血系统的激

活, 进而导致弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation), 这可能是导致胰腺组织进行性坏死和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)发生的重要原因之一. 因此, 改善微循环障碍在SAP的治疗中起着非常重要的作用. 实验研究^[29-32]表明, 白藜芦醇可以通过抑制RAS活化(如降低血浆中Ang II)、调节血管活性物质及细胞因子(如降低血浆PAF、ET、NO水平), 改善血液流变学变化(如升高全血黏度、血浆黏度及红细胞压积, 降低红细胞脆性增加, 降低红细胞沉降率和纤维蛋白原等), 从而改善SAP微循环障碍. 近年来, 有关大黄素改善SAP微循环障碍的文献报道较少. Wu等^[33]观察到大黄素可以通过升高血浆中前列腺素PGE₂、PGI₂水平, 拮抗TXA₂, 改善SAP大鼠胰腺组织微循环.

4 减轻氧自由基损伤

SAP的发生与机体内谷胱甘肽的缺乏和氧自由基的参与有关. 活性氧类物质(reactive oxygen species, ROS)是引起组织损伤以及起始致炎因子转录活化的重要原因. 生理情况下, 体内ROS与抗氧化系统保持动态平衡, 相互制约; 病理因素下, 体内生成过多的ROS清除机体内源性抗氧化类物质, 破坏这种平衡, 造成组织氧化应激损伤. 研究^[34,35]表明, 氧自由基可引起脂过氧化物酶如磷脂酶A₂(phospholipase A₂, PLA₂)的激活, 加剧腺泡细胞膜损伤以及胰酶的释放. 此外, 氧自由基可通过介导蛋白质、核酸、脂质和多糖类等大分子物质的损伤, 引起胰腺组织的血管通透性增加, 进一步损伤胰腺组织. SAP过程中释放过多有毒的氧自由基, 也是引起MODS的重要因素. 丙二醛(malondialdehyde, MDA)是膜脂过氧化物最重要的代谢产物之一, 而超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)是体内有效的氧自由基清除剂. 因此, MDA、SOD、GSH-Px三者的浓度可较好地反映组织中氧自由基的水平. 大量的实验研究^[11,36-38]证实, 大黄、白藜芦醇均可以降低机体中MDA活性, 增加SOD、GSH-Px活性, 减少氧自由基的产生, 从而减轻SAP中多器

■ 创新盘点

首次从中药学及现代药理学角度, 对大黄素与白藜芦醇治疗SAP的作用机制进行对比分析; 并且依据中医基础理论为指导, 提出了二者相使为治疗SAP的可行性.

应用要点

本综述首次提出大黄素、白藜芦醇、丹参、川芎嗪等制成中药复方注射液, 并分析其治疗SAP的可行性, 为临床开发新的中药复方注射液治疗SAP提供新的思路。

官的损伤。

5 保护肠黏膜屏障, 抑制肠道细菌移位

SAP发病时, 肠道黏膜因缺血-再灌注损伤、氧自由基破坏及各种炎症因子(如TNF- α 、PLA2、NO等)刺激, 导致肠道机械屏障和免疫屏障受损, 同时造成肠道菌群及内毒素移位至腹腔和循环血, 继而引发SIRS和MODS。因此, 维持肠道屏障功能对降低SAP死亡率具有重要意义。大量研究^[39-43]证明, 大黄素与白藜芦醇可以通过抗炎、减少氧自由基损伤、改善微循环、缓解肠黏膜细胞凋亡过度等途径抑制细菌或内毒素的移位, 维持SAP大鼠肠道屏障功能。此外, Li等^[44]研究发现, 大黄素通过促进小肠运动, 解除肠麻痹, 抑制菌群移位, 降低感染率, 进而治疗SAP大鼠肠损伤。另外, 其还可抑制NF- κ B活化, 降低TNF- α 、IL-1 β 的含量, 且炎症介质的含量与小肠推进呈负相关。

6 调节细胞Ca²⁺超载

Ca²⁺作为人体内最普遍使用的信号传导因子, 在细胞分裂、生长、死亡过程中起着重要的作用, 调节着许多细胞和组织的生理活动。Ca²⁺稳态失调在SAP中普遍存在, 其机制涉及胞外Ca²⁺内流, 胞内钙库动员, Ca²⁺空间分布改变等方面。Li等^[45]研究指出钙超载可引起胰外器官损伤, 从而加重SAP。胞内钙离子浓度的调节主要取决于以下因素: 细胞质膜和内质网/肌浆网膜结构的完整性, 质膜上Ca²⁺-Mg²⁺-ATP酶、ER/SR膜上Ca²⁺-ATP酶的活性等。SAP时Ca²⁺-Mg²⁺-ATP酶、Ca²⁺-ATP酶活性降低, 此外, PLA2通过Ca²⁺激活, 破坏细胞质膜和内质网/肌浆网膜结构的完整性, 从而导致细胞内钙离子浓度异常升高, 致使胰腺及胰外器官组织细胞严重损伤。实验发现白藜芦醇可以作用于上述3种酶, 通过纠正钙离子调节失衡而减轻胰腺及肺组织细胞损伤程度^[22]。同时, 目前研究^[46,47]发现, 胞内Ca²⁺在细胞质、细胞核以及细胞钙库线粒体和内质网的动态平衡破坏和重新分布直接参与细胞凋亡信号的调控。本课题组前期实验研究发现, 大黄素可引起SAP大鼠外周血PMN线粒体钙超载, 促进其凋亡, 从而治疗SAP^[48]。大黄素与白藜芦醇分别对不同组织细胞内Ca²⁺浓度的两种截然

不同但富有成效的调节方式, 有待以后进一步验证。

7 保护胰外器官

SAP并发MODS是其死亡率高的重要原因之一, 常常累及的器官有肺、肾、肝、心、脑等^[49]。SAP胰外器官受损是受炎症因子、氧自由基、微循环障碍、Ca²⁺超载等众多因素影响的结果, 前文已经阐述。此外, 目前研究^[50]发现, SAP胰外器官的细胞凋亡过度现象普遍存在, 并且这种凋亡程度与器官损伤是相关的。因此, 适度抑制受损器官组织细胞凋亡有利于SAP相关并发症的治疗。Sha等^[51,52]两项实验研究发现, 电镜下SAP大鼠肺、肝组织线粒体明显肿胀, 并且肺与肝组织中凋亡调控基因*Bax*、Caspase3 mRNA的表达均明显升高, Bcl-2 mRNA表达均明显较低, 在给予白藜芦醇治疗后, 以上试验指标均可被逆转。该研究证实白藜芦醇可以通过线粒体途径抑制SAP大鼠肺与肝组织细胞凋亡, 改善SAP急性肺损伤和肝损伤。虽然目前尚未有白藜芦醇改善SAP急性肾损伤的相关报道, 但毛丽^[53]已证实白藜芦醇可改善脓毒症大鼠的急性肾损伤, 其机制可能是通过抑制内质网应激介导的凋亡通路与NF- κ B通路活化。Jha等^[54]报道, 白藜芦醇可以改善SAP大鼠急性脑损伤, 其潜在机制是抑制一种构成血脑屏障的细胞间紧密连接蛋白(zonula occludens, ZO-1)降解, 从而维持血脑屏障的完整性。与此同时, 大黄素对改善SAP所致的急性肺损伤、肾损伤、心肌损伤等也均有相关报道^[55-57]。

8 其他

普遍认为胰腺腺泡细胞内胰酶提前活化是AP发病的起始环节。现代药理学证明大黄素对胰腺分泌的多种胰酶(如胰蛋白酶、胰脂肪酶、胰激肽释放酶等)均有较强的抑制作用。促进受损的胰腺腺泡细胞再生与修复为治疗SAP的另一种方法。Lou等^[58]报道大黄素能促进AP大鼠胰腺腺泡细胞再生, 其机制可能是通过诱导*TGF β 1*基因表达, 增加胰腺组织DNA合成和蛋白质含量, 进而促进胰腺细胞的修复与再生。此外, 现代药理学研究发现大黄素与白藜芦醇均可松弛Oddi括约肌, 减轻胰腺内张力, 改善

局部微循环等。

9 结论

传统中草药大黄与虎杖或其单体在中药功效及现代药理学作用及机制上均既重叠又互补。从现代药理学角度看, 大黄素侧重于SAP胰腺自身及肠道屏障的治疗, 而白藜芦醇相对侧重于对受损的远处胰外器官组织的预防和治疗, 二药合用可以达到“标本兼治”与“既病防变”的目的。虽然临床文献报道中药在治疗SAP取得了较好的疗效, 但几乎均为辅助用药, 一般用于疾病恢复期。其原因可能是SAP早期常行胃肠减压, 不利于中药汤剂灌服, 亦或是肠道黏膜受损, 对汤剂吸收不佳; 亦或是顾虑中药成分复杂, 进一步伤及胃肠道黏膜。本文旨在找到一种类似于血必净的中药复方注射液, 专门针对于AP的治疗。目前研究单味中药或其单体治疗SAP有效且无毒性作用的药物还有丹参、川芎嗪、黄芩素、栀子提取液等, 其治疗SAP的药理学作用几乎都是抗炎、减少氧自由基损伤及改善微循环。

通过以上对比与分析, 依据中医基础理论为指导, 推测大黄素与白藜芦醇二药“相使”为用, 大黄素为君, 白藜芦醇为臣, 可达“通里攻下、清热利胆”之效, 再佐以丹参、川芎嗪, 加强活血行气止痛之功, 可取得佳效。此外, 大黄素、白藜芦醇、丹参、川芎嗪等便于制成中药复方注射液, 用于SAP起病早期的治疗。虽然大黄素、丹参、川芎嗪注射液已广泛应用于临床, 且收到一定疗效, 然而白藜芦醇仅处于动物实验研究阶段, 并且以往中药虎杖也极少用于SAP的治疗。以上推测只是基于中医学理论及现代药理学理论研究, 大黄素联合白藜芦醇治疗SAP动物或人的效果有待于以后进一步研究。

10 参考文献

- 1 Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *The Lancet* 2008; 371: 143-152 [DOI: 10.1016/s0140-6736(08)60107-5]
- 2 Ma Q, Zhang M, Wang Z, Ma Z, Sha H. The beneficial effect of resveratrol on severe acute pancreatitis. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1215: 96-102 [PMID: 21261646 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05847.x]
- 3 Zhang XP, Li ZJ, Zhang J. Inflammatory mediators and microcirculatory disturbance in

- acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 351-357 [PMID: 19666402]
- 4 Stevenson K, Carter CR. Acute pancreatitis. *Surgery (Oxford)* 2013; 31: 295-303 [DOI: 10.1016/j.mpsur.2013.04.004]
- 5 Wang G, Wen J, Wilbur RR, Wen P, Zhou SF, Xiao X. The effect of somatostatin, ulinastatin and Salvia miltiorrhiza on severe acute pancreatitis treatment. *Am J Med Sci* 2013; 346: 371-376 [PMID: 23514667 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31827aa2bc]
- 6 Zhang XP, Jiang J, Cheng QH, Ye Q, Li WJ, Zhu H, Shen JY. Protective effects of Ligustrazine, Kakonein and Panax Notoginsenoside on the small intestine and immune organs of rats with severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 632-637 [PMID: 22146628]
- 7 李鑫, 韩奕, 杜施霖. 大黄治疗重症急性胰腺炎的机制与作用研究进展. *中国中西医结合急救杂志* 2014; 21: 141-143
- 8 单兆伟, 叶恒, 汪达成, 刘秋红, 李有伟, 陈宁. 牛黄胰胆通胶囊治疗胆囊炎、胰腺炎临床小结. *中国中医急症* 1993; 2: 68-69
- 9 高学敏. 中药学. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 157-233
- 10 Gulcubuk A, Haktanir D, Cakiris A, Ustek D, Guzel O, Erturk M, Yildirim F, Akyazi I, Cicekci H, Durak MH, Sandikci-Altunatmaz S, Altunatmaz K. The effects of resveratrol on tissue injury, oxidative damage, and pro-inflammatory cytokines in an experimental model of acute pancreatitis. *J Physiol Biochem* 2014; 70: 397-406 [PMID: 24549589 DOI: 10.1007/s13105-014-0317-4]
- 11 Yao WY, Zhou YF, Qian AH, Zhang YP, Qiao MM, Zhai ZK, Yuan YZ, Yang SL. Emodin has a protective effect in cases of severe acute pancreatitis via inhibition of nuclear factor κ B activation resulting in antioxidation. *Mol Med Rep* 2015; 11: 1416-1420 [PMID: 25351888 DOI: 10.3892/mmr.2014.2789]
- 12 Wang G, Sun B, Zhu H, Gao Y, Li X, Xue D, Jiang H. Protective effects of emodin combined with danshensu on experimental severe acute pancreatitis. *Inflamm Res* 2010; 59: 479-488 [PMID: 20043232 DOI: 10.1007/s00011-009-0152-1]
- 13 Meng Y, Ma QY, Kou XP, Xu J. Effect of resveratrol on activation of nuclear factor kappa-B and inflammatory factors in rat model of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 525-528 [PMID: 15641139]
- 14 Ma ZH, Ma QY, Wang LC, Sha HC, Wu SL, Zhang M. Effect of resveratrol on peritoneal macrophages in rats with severe acute pancreatitis. *Inflamm Res* 2005; 54: 522-527 [PMID: 16389574 DOI: 10.1007/s00011-005-1388-z]
- 15 王传明, 龚小军, 沈汉斌. 大黄素对重症急性胰腺炎大鼠外周血单核细胞Toll样受体4表达的调节作用. *中华实验外科杂志* 2013; 30: 412
- 16 Li Z, Xia X, Zhang S, Zhang A, Bo W, Zhou R. Up-regulation of Toll-like receptor 4 was suppressed by emodin and baicalin in the setting of acute pancreatitis. *Biomed Pharmacother* 2009; 63:

同行评价

该论文归纳了大黄素、白藜芦醇治疗SAP实验研究的作用机制, 通过从传统中药学及现代药理学角度对比分析二者在治疗SAP作用及机制的异同点, 为临床开发治疗SAP的中药复方注射液提供新的思路。该论文构思新颖, 提出的问题具有较好的科研价值。

- 120-128 [PMID: 18343629 DOI: 10.1016/j.biopha.2008.01.003]
- 17 Kaiser AM, Saluja AK, Sengupta A, Saluja M, Steer ML. Relationship between severity, necrosis, and apoptosis in five models of experimental acute pancreatitis. *Am J Physiol* 1995; 269: C1295-C1304 [PMID: 7491921]
- 18 Chiu DF, Chen JC, Chen HM, Ng CJ, Shyr MH, Chen MF. Results of treating severe acute pancreatitis with gabexate is associated with neutrophil apoptosis activity. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 553-558 [PMID: 12749271]
- 19 Bhatia M, Wallig MA, Hofbauer B, Lee HS, Frossard JL, Steer ML, Saluja AK. Induction of apoptosis in pancreatic acinar cells reduces the severity of acute pancreatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 246: 476-483 [PMID: 9610387 DOI: 10.1006/bbrc.1998.8519]
- 20 O'Neill S, O'Neill AJ, Conroy E, Brady HR, Fitzpatrick JM, Watson RW. Altered caspase expression results in delayed neutrophil apoptosis in acute pancreatitis. *J Leukoc Biol* 2000; 68: 15-20 [PMID: 10914485]
- 21 侯伊玲, 薄海, 刘子泉, 夏时海. 白藜芦醇下调线粒体DNA修复酶对重症急性胰腺炎大鼠胰腺腺泡细胞凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2892-2898
- 22 Wang L, Ma Q, Chen X, Sha H, Ma Z. Effects of resveratrol on calcium regulation in rats with severe acute pancreatitis. *Eur J Pharmacol* 2008; 580: 271-276 [PMID: 18031730 DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.10.068]
- 23 Wu L, Cai B, Zheng S, Liu X, Cai H, Li H. Effect of emodin on endoplasmic reticulum stress in rats with severe acute pancreatitis. *Inflammation* 2013; 36: 1020-1029 [PMID: 23605470 DOI: 10.1007/s10753-013-9634-y]
- 24 王宝枝, 尚东, 李满超. 大黄素对全身炎症反应综合征病人外周血中性粒细胞Fas-FasL、Caspase-3表达的影响. *中华肝胆外科杂志* 2008; 14: 566-568
- 25 邓秋明, 尚东, 万献尧. Bcl-xL-Bax表达变化在大黄素影响SIRS时中性粒细胞凋亡的作用. *中华医学会2008年全国重症医学研讨会, 2008*
- 26 马江波, 尚东. 全身炎症反应综合征中性粒细胞线粒体细胞色素c的研究进展. *国际病理科学与临床杂志* 2010; 30: 527-530
- 27 Ni Q, Sun K, Chen G, Shang D. In vitro effects of emodin on peritoneal macrophages that express membrane-bound CD14 protein in a rat model of severe acute pancreatitis/systemic inflammatory response syndrome. *Mol Med Rep* 2014; 9: 355-359 [PMID: 24189982 DOI: 10.3892/mmr.2013.1771]
- 28 侯斐, 刘瑞霞, 阴赅宏. 急性胰腺炎微循环障碍的发生机制及其治疗进展. *临床肝胆病杂志* 2014; 30: 815-818
- 29 Sha H, Ma Q, Jha RK, Wu Z, Qingyuan Z, Wang Z, Ma Z, Luo X, Liu C. Resveratrol suppresses microcirculatory disturbance in a rat model of severe acute pancreatitis. *Cell Biochem Biophys* 2013; 67: 1059-1065 [PMID: 23546938 DOI: 10.1007/s12013-013-9604-x]
- 30 Al-Mousawi AM, Jeschke MG, Herndon DN. What's new in Shock, June 2010? *Shock* 2010; 33: 559-561 [PMID: 20473112 DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181de1f54]
- 31 Lazebnic LB, Lychkova AE, Knyazev OV. The role of mesenchymal stem cells and serotonin in the development of experimental pancreatitis. *Bull Exp Biol Med* 2013; 155: 572-575 [PMID: 24143388]
- 32 Meng Y, Zhang M, Xu J, Liu XM, Ma QY. Effect of resveratrol on microcirculation disorder and lung injury following severe acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 433-435 [PMID: 15637762]
- 33 Wu JX, Xu JY, Yuan YZ. [Effects and mechanism of emodin and sandostatin on pancreatic ischemia in acute haemorrhagic necrotizing pancreatitis]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 1997; 17: 356-359 [PMID: 9863132]
- 34 Leung PS, Chan YC. Role of oxidative stress in pancreatic inflammation. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11: 135-165 [PMID: 18837654 DOI: 10.1089/ars.2008.2109]
- 35 Closa D. Free radicals and acute pancreatitis: much ado about ... something. *Free Radic Res* 2013; 47: 934-940 [PMID: 23895210 DOI: 10.3109/10715762.2013.829571]
- 36 卢文献, 倪军, 张三林, 王锦波. 大黄对重型急性胰腺炎患者血清丙二醛及超氧化物歧化酶的影响. *实用医药杂志* 2004; 11: 655
- 37 Carrasco C, Holguín-Arévalo MS, Martín-Partido G, Rodríguez AB, Pariente JA. Chemopreventive effects of resveratrol in a rat model of cerulein-induced acute pancreatitis. *Mol Cell Biochem* 2014; 387: 217-225 [PMID: 24234420 DOI: 10.1007/s11010-013-1887-0]
- 38 Li ZD, Ma QY, Wang CA. Effect of resveratrol on pancreatic oxygen free radicals in rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 137-140 [PMID: 16440434]
- 39 宁建文, 季峰, 骆丹东, 杨春燕, 王丽君. 大黄素对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜细胞凋亡和血清瘦素表达的影响. *中西医结合学报* 2009; 7: 1167-1173
- 40 王林, 余亮科, 王原, 曹克勇, 李靓. 大黄素对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障的分子保护机制. *中国老年学杂志* 2012; 32: 2319-2320
- 41 Sha HC, Ma QY, Jha RK, Ma ZH, Zhang M. [Protective effect of resveratrol on intestinal mucosal barrier in rats with severe acute pancreatitis]. *Sichuan Daxue Xuebao Yixueban* 2008; 39: 740-743 [PMID: 19024303]
- 42 Sha HC, Ma QY, Jha RK, Ma ZH. [Protective effect of resveratrol on the intestinal mucosal cells in rats with severe acute pancreatitis and the mechanism]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2008; 28: 1542-1545 [PMID: 18819863]
- 43 Jha RK, Yong MQ, Chen SH. The protective effect of resveratrol on the intestinal mucosal barrier in rats with severe acute pancreatitis. *Med Sci Monit* 2008; 14: BR14-BR19 [PMID: 18160933]
- 44 Li YH, He FQ, Huang ZW, Xue P, Xia Q. [Protective effects of emodin on intestinal lesion in rat model with acute necrotizing pancreatitis]. *Sichuan Daxue Xuebao Yixueban* 2010; 41: 1012-1015 [PMID: 21265105]
- 45 Li YY, Lu XY, Li XJ, Li YN, Li K, Chen CJ.

- Intervention of pyrrolidine dithiocarbamate and tetrandrine on cellular calcium overload of pancreatic acinar cells induced by serum and ascitic fluid from rats with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 155-165 [PMID: 19196399 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05592.x]
- 46 Contreras L, Drago I, Zampese E, Pozzan T. Mitochondria: the calcium connection. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1797: 607-618 [PMID: 20470749 DOI: 10.1016/j.bbabi.2010.05.005]
- 47 Belal C, Ameli NJ, El Kommos A, Bezalel S, Al'Khafaji AM, Mughal MR, Mattson MP, Kyriazis GA, Tyrberg B, Chan SL. The homocysteine-inducible endoplasmic reticulum (ER) stress protein Herp counteracts mutant α -synuclein-induced ER stress via the homeostatic regulation of ER-resident calcium release channel proteins. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 963-977 [PMID: 22045699 DOI: 10.1093/hmg/ddr502]
- 48 程国跃. 重症急性胰腺炎SIRS大鼠中性粒细胞的钙稳态变化及大黄素的调节作用. 大连: 大连医科大学, 2012
- 49 Jha RK, Ma Q, Sha H, Palikhe M. Acute pancreatitis: a literature review. *Med Sci Monit* 2009; 15: RA147-RA156 [PMID: 19564840]
- 50 Takeyama Y. Significance of apoptotic cell death in systemic complications with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1-10 [PMID: 15692783 DOI: 10.1007/s00535-004-1505-8]
- 51 Sha H, Ma Q, Jha RK, Wang Z. Resveratrol ameliorates lung injury via inhibition of apoptosis in rats with severe acute pancreatitis. *Exp Lung Res* 2009; 35: 344-358 [PMID: 19415550 DOI: 10.1080/01902140902718197]
- 52 Sha H, Ma Q, Jha RK, Xu F, Wang L, Wang Z, Zhao Y, Fan F. Resveratrol ameliorates hepatic injury via the mitochondrial pathway in rats with severe acute pancreatitis. *Eur J Pharmacol* 2008; 601: 136-142 [PMID: 18977215 DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.10.017]
- 53 毛丽. 白藜芦醇对脓毒症大鼠急性肾损伤的保护作用及其机制. 长沙: 中南大学, 2013
- 54 Jha RK, Ma Q, Sha H, Palikhe M. Protective effect of resveratrol in severe acute pancreatitis-induced brain injury. *Pancreas* 2009; 38: 947-953 [PMID: 19696693 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181b2bc54]
- 55 Xia XM, Wang FY, Wang ZK, Wan HJ, Xu WA, Lu H. Emodin enhances alveolar epithelial barrier function in rats with experimental acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2994-3001 [PMID: 20572302]
- 56 王鹏利, 王建华, 杨兴武. 大黄素对大鼠重症急性胰腺炎肾损伤的保护作用研究. 现代中西医结合杂志 2012; 21: 1388-1390
- 57 刘波, 毕旭东. 大黄素对重症急性胰腺炎大鼠并发心肌损伤的作用机制. 军医进修学院学报 2012; 33: 1299-1302
- 58 Lou KX, Gong ZH, Yuan YZ. [Study on effect of emodin on TGF beta 1 expression in pancreatic tissue of rats suffering from acute pancreatitis]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2001; 21: 433-436 [PMID: 12577439]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

