

· 实验研究 ·

盐酸戊乙奎醚在大鼠急性重症胰腺炎相关肺损伤中的作用

邱丽丽 邓芳 朱荣涛 张言鹏

【摘要】 目的 探讨盐酸戊乙奎醚在大鼠急性重症胰腺炎相关肺损伤(PALI)中的作用及对缺氧诱导因子(HIF)-1 α 相关炎症因子表达的影响。**方法** 40只健康雄性成年SD大鼠,应用随机数字法分为三组:假手术组(S组, $n=8$)、PALI模型组(ALI组, $n=16$)、盐酸戊乙奎醚+PALI模型组(P组, $n=16$)。ALI组和P组采用4%牛磺胆酸钠1 ml/kg逆行性胰胆管注射法建立大鼠PALI模型。P组在建立模型后即刻给予大鼠腹腔内注射盐酸戊乙奎醚,S组和ALI组经腹腔注射等量生理盐水。造模后12 h处死大鼠,取肺组织称重后计算肺湿干重比(W/D),光镜下观察胰腺及肺组织病理学评分,ELISA法测定肺组织HIF-1 α 、IL-1 β 、IL-6蛋白含量和血清胰淀粉酶含量,Western blot检测肺组织TLR4、NF- κ B p65蛋白含量。**结果** ALI组和P组大鼠的胰腺组织均存在广泛的中性粒细胞浸润、腺泡出血坏死和脂肪坏死。与S组比较,ALI组与P组胰腺病理评分、肺损伤评分、肺W/D明显升高,胰淀粉酶含量明显降低($P<0.01$);与ALI组比较,P组肺损伤评分、肺W/D明显降低($P<0.05$)。与S组比较,ALI组和P组大鼠肺组织HIF-1 α 、IL-1 β 、IL-6含量明显升高,肺组织TLR4、NF- κ B p65含量明显升高($P<0.01$);与ALI组比较,P组肺组织HIF-1 α 、IL-1 β 、IL-6含量明显降低,TLR4、NF- κ B p65蛋白含量明显降低($P<0.05$)。**结论** 盐酸戊乙奎醚在不改变急性重症胰腺炎的胰腺组织损伤的情况下能够显著减轻急性重症胰腺炎相关肺损伤,机制可能与抑制HIF-1 α 等相关炎症因子的表达相关。

【关键词】 盐酸戊乙奎醚;重症急性胰腺炎;急性肺损伤;缺氧诱导因子-1 α

Effects of penethyldine hydrochloride on severe acute pancreatitis associated acute lung injury in rats

QIU Lili, DENG Fang, ZHU Rongtao, ZHANG Yanpeng. Department of Anesthesiology, Yihe Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450047, China

Corresponding author: QIU Lili, Email: zrt0371@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of penethyldine hydrochloride (PHCD) on acute lung injury induced by acute severe acute pancreatitis and the expression of hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) in rats. **Methods** Forty healthy adult male SD rats were used and randomly divided into 3 groups, group S of sham operation, group ALI of pancreatitis-associated acute lung injury (PALI) and group P of PALI with PHCD. Rats of group ALI and group P were the model established of acute lung injury associated with SAP by retrograde injection of 4% sodium taurocholate into biliopancreatic duct. Rats of group P of acute lung injury with SAP were immediately given PHCD after SAP. Rats of group S and group ALI were injected the same amount of 0.9% sodium chloride solution. After modeling, the rats were sacrificed at 12 h. The wet/dry weight ratio (W/D) of lung tissue was calculated. Pathological changes of pancreatic and lung tissues were scored. HIF-1 α , IL-1 β , IL-6 of lung tissues and serum amylase were detected by ELISA. The expression of TLR4, NF- κ B p65 in lung tissue was detected by Western blot. **Results** Extensive infiltration of neutrophils, alveolar hemorrhage and necrosis and fat necrosis with pancreatic tissue were observed in group PALI and group P. Pancreatic tissue injury score was significantly higher than that of group S ($P<0.01$). However, there was no statistically significant difference between the level of serum amylase in group P and group ALI. The W/D ratio of lung tissue in rats of group ALI and group P was significantly higher than those in group S ($P<0.05$). Compared with those of group ALI, the lung tissue pathological changes of group P were significantly improved, and the lung W/D value was significantly lower than that of group ALI ($P<0.05$). Compared with group S, the expression of TLR4, NF- κ B p65, HIF-1 α in lung tissue of group ALI and group P was significantly higher ($P<0.01$), and the expression of TLR4, NF- κ B p65, HIF-1 α , IL-1 β and IL-6 in group P was significantly lower than that in group ALI ($P<0.05$).

基金项目:国家自然科学基金(81301618)

作者单位:450047 郑州颐和医院麻醉科(邱丽丽、邓芳);郑州大学第一附属医院肝胆胰外科(朱荣涛、张言鹏)

通信作者:邱丽丽,Email: zrt0371@163.com

Conclusion PHCD could not alleviate the damage of pancreatic tissue of SAP. It suppressed the expression of HIF-1 α , IL-1 β and IL-6 and reduced the acute lung injury induced by SAP in rats, which might be depended on suppressing the expression of inflammatory factors, such as HIF-1 α .

【Key words】 Penheychdine hydrochloride; Severe acute pancreatitis; Acute lung injury; Hypoxia inducible factor-1 α

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 及急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是急性重症胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 常见的严重并发症, 二者统称为急性重症胰腺炎相关肺损伤 (pancreatitis-associated acute lung injury, PALI), 是 SAP 患者早期死亡的主要原因之一^[1,2]。PALI 是各种肺内外因素导致肺血管通透性增加和低氧血症为主的临床综合征, 其病理机制复杂, 迄今尚未完全阐明^[2,3], 倾向于认为 PALI 是急性胰腺炎导致的系统性炎症反应对肺脏形成的损害^[1,4]。有研究表明盐酸戊乙奎醚能够通过抑制炎症因子的表达而改善 PALI^[5], 但机制有待进一步研究。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 是一种转录调节因子, 在缺氧情况下高表达并受 Toll 样受体-4 (TLR4)/核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路调控, 在炎症反应等中起重要“炎症开关”作用, 参与炎症、代谢、肺血管屏障功能紊乱^[6]。因此, 本研究拟通过建立 PALI 模型, 探讨盐酸戊乙奎醚改善 PALI 的作用及对 HIF-1 α 相关炎症因子的影响, 为进一步阐明 TLR4/NF- κ B、HIF-1 α 及 IL-1 β 、IL-6 等炎症因子信号通路在盐酸戊乙奎醚减轻大鼠 PALI 中的作用机制做初步探索。

材料与方法

实验动物和试剂 40 只健康成年雄性 SD 大鼠, 清洁 II 级, 体重 200~220 g, 由郑州大学动物实验中心提供。兔抗大鼠 TLR4、NF- κ B p65、 β -actin 单克隆抗体, 牛磺胆酸钠, 注射用盐酸戊乙奎醚; 大鼠 HIF-1 α 、IL-1 β 、IL-6 的 ELISA 检测试剂盒。

实验动物分组及模型建立 应用随机数字法分为三组: 假手术组 (S 组, $n=8$)、ALI 组 ($n=16$)、盐酸戊乙奎醚 (0.2 mg/kg) + ALI 组 (P 组, $n=16$)。以 10% 水合氯醛 400 mg/kg 行腹腔内麻醉、固定, 取腹正中切口逐层切开入腹, 于十二指肠内侧找到胰腺, 在胰胆管距十二指肠壁 2 mm 处用 4.5 号针头逆行进针, 向胰胆管内注射 4% 牛磺胆酸钠 (1 ml/kg), 持续注射 1 min, 停留 5 min 后拔针, 松开两端金属夹, 见胰腺被膜下明显水肿、出血后即 SAP 造模成功。

检测肺组织及胰腺组织病理, 验证成功制备 PALI 模型。S 组剖腹后不注射牛磺胆酸钠, 进腹后仅翻动胰腺和十二指肠数次, 其暴露腹腔的时间与 ALI 组和 P 组相同。P 组造模成功后立即腹腔注射盐酸戊乙奎醚 0.2 mg/kg, S 组和 ALI 组大鼠在各相应时点注射等体积无菌生理盐水。

标本采集 全部大鼠分别于制模成功并药物处理 12 h 后麻醉, 抽取静脉血液 2~3 ml, 室温下以 3 000 r/min、离心 20 min, 取血清置于一 80℃ 冰箱保存待检。严格无菌操作, 经右心室插管至肺动脉, 用生理盐水快速冲洗后取右肺上叶, 置于 4% 甲醛溶液固定; 取右肺下叶组织滤纸吸干表面水分, 称质量待检。取左肺下叶组织, 加入 9 倍生理盐水匀浆器制成 10% 匀浆液, 4℃ 下离心后留取上清, -20℃ 保存备用; 取左肺上叶组织, -80℃ 保存备用。快速切取胰腺组织, 置 4% 多聚甲醛溶液中固定。

肺组织 HIF-1 α 、IL-1 β 、IL-6 及血清胰淀粉酶测定 取左肺下叶组织的匀浆上清液, 采用 ELISA 法检测肺组织 HIF-1 α 、IL-1 β 、IL-6 蛋白含量, 测定血清胰淀粉酶的含量, 严格按照 ELISA 试剂盒说明书规范操作。

胰腺和肺组织病理学检测 用滤纸吸干右肺下叶组织的表面水分, 用电子分析天平称湿质量 (W), 然后置 80℃ 电热干燥箱内烘烤 24 h 左右, 待质量恒定后称干质量 (D), 计算肺组织湿/干质量比值 (W/D)。胰腺和右肺上叶组织经固定、脱水、石蜡包埋、切片, 进行 HE 染色, 显微镜下观察。采用既往标准统一由专人进行胰腺及肺组织病理检测及损伤评分。

肺组织 TLR4、NF- κ B p65 蛋白含量测定 取冻存的左肺上叶组织, 加入细胞裂解液匀浆 30 min, 4℃ 离心 15 min, 去沉淀, 按照 BCA 试剂盒要求对上清进行蛋白浓度测定。SDS-PAGE 电泳, 取凝胶稳流 200 mA 转移至 PVDF 膜上等处理, 胶片在图像分析仪上用 Quantity One 图像分析软件进行分析, 以 TLR4、NF- κ B p65 蛋白条带的平均吸光度值与 β -actin 比值表示 TLR4、NF- κ B p65 的相对蛋白含量。

统计分析 采用 SPSS 15.0 软件进行统计分

析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

胰腺及肺脏病理组织学改变 ALI 组与 P 组大鼠胰腺组织,大体观察见胰腺出血、肿胀及坏死明显,局部有皂化斑,并见中等量血性腹水;镜下见胰腺大量炎性细胞浸润,片状出血,胰腺小叶结构破坏,大量腺泡细胞坏死明显。S 组大鼠胰腺大体无明显改变,镜下组织结构完整,未见明显病理变化。

ALI 组及 P 组大鼠肺脏,大体观察见明显水肿呈暗红色,肺表面可见散在的出血点,血性胸水;而 P 组较 ALI 组大鼠肺水肿明显较轻。镜下观察,ALI 组大鼠见肺泡及肺间质明显水肿、出血、灶性或片状肺不张,肺泡间隔增宽,大量炎症细胞浸润,肺组织结构紊乱等典型的 ALI 病理改变;P 组大鼠肺间质水肿、出血、炎症细胞浸润均较 ALI 组明显减轻。无论大体及显微镜观察 S 组大鼠肺组织结构完整,未见明显病理变化(图 1)。

与 S 组比较,ALI 组与 P 组大鼠胰腺病理评分、肺损伤评分、肺 W/D 值和胰淀粉酶含量明显升高($P < 0.05$)。与 ALI 组比较,P 组大鼠肺损伤评分、肺 W/D 明显降低($P < 0.05$)(表 1)。

肺组织 HIF-1 α 、IL-1 β 、IL-6 蛋白含量 与 S 组比较,ALI 组和 P 组大鼠肺组织 HIF-1 α 、IL-1 β 、IL-6 蛋白含量明显升高($P < 0.01$);与 ALI 组比较,P 组肺组织 HIF-1 α 、IL-1 β 、IL-6 蛋白含量明显降低

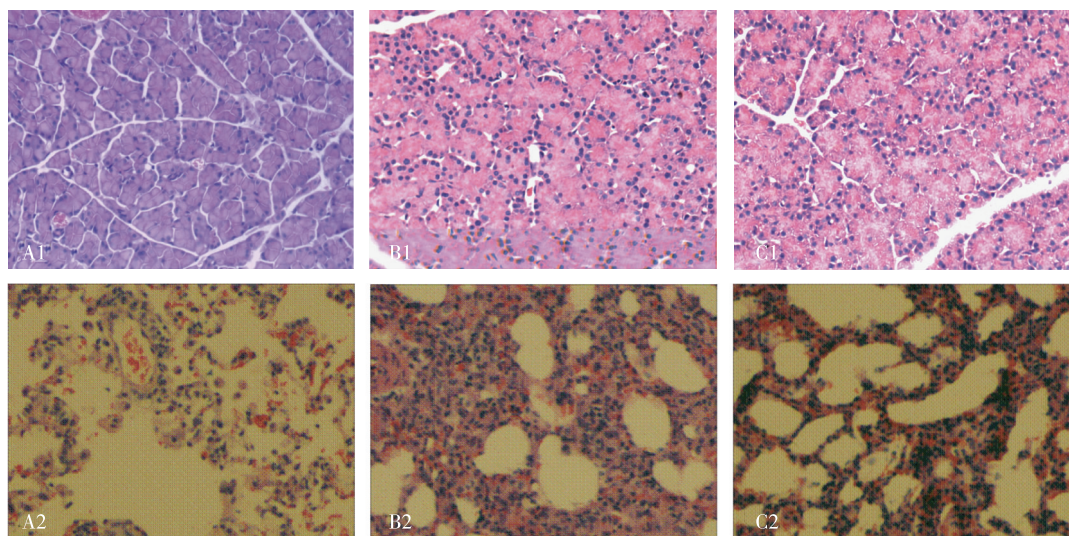
($P < 0.05$)(表 2)。

肺组织 TLR4、NF- κ B p65 蛋白含量 与 S 组比较,ALI 组和 P 组大鼠肺组织 TLR4、NF- κ B p65 蛋白含量明显升高($P < 0.01$);与 ALI 组比较,P 组大鼠肺组织 TLR4、NF- κ B p65 蛋白含量明显降低($P < 0.05$)(图 2)。

讨 论

SAP 早期即可出现远隔脏器的功能障碍等严重并发症,而肺脏是常见的受累器官^[1,4]。不同呼吸功能障碍的并发症见于 40%~70% 胰腺炎患者,45% 的重症胰腺炎患者可出现 ARDS^[7]。PALI 主要因为肺内弥漫性炎症细胞浸润和肺毛细血管通透性增加,临床表现为动脉低氧血症、肺泡渗出、肺泡弥散功能障碍及 ARDS 等不同形式,临床治疗效果有限^[1,8,9]。PALI 发病机制复杂,临床研究发现,SAP 早期即使患者没有肺泡渗出、肺不张及肺炎的情况下,患者同样会出现 ALI,提示系统性炎症在 PALI 发病中发挥更重要的作用^[1]。目前多数观点认为 ALI 是肺部的急性炎症反应性疾病,急性炎症在 ALI 形成中发挥关键作用,炎性调控因子不但在重症胰腺炎形成中发挥作用,在远隔器官的损伤中也起到重要作用^[10]。

SAP 早期临床主要表现为全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),细胞因子直接或间接介导的促炎反应和代偿性抗炎反应,均参与了 PALI 的病理生理过程,炎性因子的激活和过度表达是 PALI 的重要机制之



注:A1: S 组胰腺,A2:S 组肺脏,B1:ALI 组胰腺,B2:ALI 组肺脏,C1:P 组胰腺,C2:P 组肺脏

图 1 三组大鼠胰腺及肺脏的病理改变($\times 200$)

表 1 三组大鼠胰腺病理评分、肺损伤评分、肺 W/D 和胰淀粉酶含量的比较($\bar{x} \pm s$)

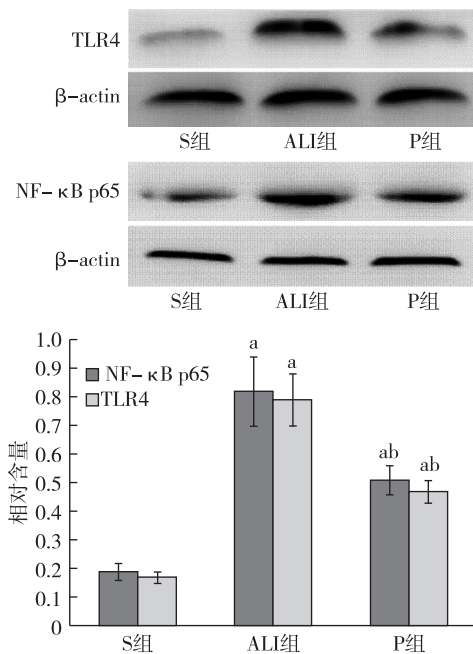
组别	只数	胰腺病理评分(分)	肺损伤评分(分)	肺 W/D 值	胰淀粉酶(U/L)
S 组	8	0.49 $\pm$ 0.07	0.15 $\pm$ 0.04	3.78 $\pm$ 0.21	726.3 $\pm$ 59.6
ALI 组	16	9.62 $\pm$ 1.83 ^a	2.93 $\pm$ 0.81 ^a	5.37 $\pm$ 0.27 ^a	5 083.1 $\pm$ 87.5 ^a
P 组	16	9.35 $\pm$ 1.52 ^a	1.25 $\pm$ 0.59 ^{ab}	4.67 $\pm$ 0.23 ^{ab}	4 995.7 $\pm$ 98.3 ^a

注:与 S 组比较,^a $P < 0.01$;与 ALI 组比较,^b $P < 0.05$

表 2 三组大鼠肺组织 HIF-1 α 、IL-1 β 、IL-6 蛋白含量的比较(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	只数	HIF-1 α	IL-1 β	IL-6
S 组	8	327.1 $\pm$ 46.1	5.7 $\pm$ 0.6	6.9 $\pm$ 0.8
ALI 组	16	893.2 $\pm$ 62.7 ^a	83.3 $\pm$ 5.2 ^a	35.7 $\pm$ 3.2 ^a
P 组	16	586.0 $\pm$ 53.6 ^{ab}	49.7 $\pm$ 2.6 ^{ab}	21.5 $\pm$ 1.7 ^{ab}

注:与 S 组比较,^a $P < 0.01$;与 ALI 组比较,^b $P < 0.05$



注:与 S 组比较,^a $P < 0.01$;与 ALI 组比较,^b $P < 0.05$

图 2 三组大鼠肺组织 TLR4 和 NF-κB p65 含量的比较

—^[1,3,11]。HIF-1 α 在缺氧的环境中稳定表达并转录至细胞核,在细胞核内与 HIF-1 β 形成二聚体,激活下游的目标基因,参与炎症及肺血管屏障功能紊乱,在 ALI 发挥重要作用^[7,12],但 HIF-1 α 是否参与 PALI,目前研究极少。

盐酸戊乙奎醚能够缓解肺组织毛细血管痉挛、改善局部微循环、减轻水肿,还能稳定细胞膜及溶酶体、线粒体等细胞器的膜结构,抑制 TNF- α 、IL-6 等炎症因子释放,减轻炎症反应^[5,13]。近年临床研究发现其具有预防和治疗围术期肺部并发症的作用,部分动物

实验提示其减轻炎症反应的机制可能是通过抑制肺组织 TLR4 的表达^[14],但是具体机制未明。

本研究通过对比大鼠肺组织病理学结果,表明盐酸戊乙奎醚能明显改善 PALI 模型大鼠肺组织水肿,盐酸戊乙奎醚干预后大鼠的肺水肿程度明显减轻,中性粒细胞及单核细胞浸润减少,改善肺泡腔炎症渗出、间质出血情况,证实盐酸戊乙奎醚对于 PALI 的缓解起到了一定作用,其改善肺损伤的效果与既往研究结果一致^[5,14]。但是,盐酸戊乙奎醚干预后大鼠血清淀粉酶水平并未明显降低,大鼠胰腺组织形态学改变也未见明显改善,表明盐酸戊乙奎醚并不能减轻胰腺的组织病理学改变,证实盐酸戊乙奎醚改善 PALI 与胰腺炎状态无关,与肺脏的局部炎症反应相关。盐酸戊乙奎醚虽经腹腔给药,但是如何对胰腺本身没有直接作用,而在肺脏的作用明显,可能与药物对脏器选择性或者是脏器表达分子谱的不同有关,其中是否与动物模型的特异性相关^[15],原因目前仍不了解,但选择性机制有待于通过不同的动物模型进一步探讨。本研究提示盐酸戊乙奎醚可抑制致炎性因子的产生,其改善 PALI 的机制可能是通过 HIF-1 α 调控抑制炎症因子的表达。

SAP 早期阶段 SIRS 的形成包含多种细胞、炎症因子、黏附分子、趋化因子等因素的参与,其中部分因素不但在 SAP 发病中发挥重要作用,也促进了 PALI 的形成^[1,4]。NF- κ B 是胰腺炎病程中表达炎症相关蛋白的重要转录因子,参与炎症及免疫调控,在胰腺炎发病中调控包括细胞因子及黏附分子等,且在形成 PALI 的肺组织中 NF- κ B 明显高表达,当阻断 NF- κ B 或者降低 IL-1 β 降低表达时,ALI 明显好转^[16]。IL-1 β 多由单核巨噬细胞产生并通过受体发挥作用,不仅参与 SAP 形成,同时促进 PALI 发展,检测发现 IL-1 β 在 ALI 肺泡液中高表达^[16,17]。而 IL-6 可由单核巨噬细胞、上皮细胞、纤维细胞、平滑肌细胞等多种细胞,是急性应激状态下的炎症因子。在 SAP 患者 IL-6 表达与 ALI 轻重一致,是较好的疾病预后预测指标。研究 SAP 动物模型发现 IL-6 或 TLR4 缺陷者较野生型 ALI 相对

较轻,当给予 IL-6 后 ALI 加重^[18,19]。在 SAP 形成中,多有感染及内毒素的作用,在炎症反应中,IL-1 β 、IL-6 的表达受 TLR4/NF- κ B 通路的调控,提示 TLR4/NF- κ B 调控的 IL-1 β 、IL-6 可能参与 PALI 的形成。而 LPS 可以通过 TLR4 途径促进 HIF-1 α 高表达,动物实验发现在重度感染形成的脓毒血症时,LPS 通过 TLR4 促进 HIF-1 α 高表达而促进炎症因子 IL-1 β 、IL-6 等表达,促进炎症进展,提示 HIF-1 α 在感染早期发挥促炎作用^[19,20]。本实验发现应用盐酸戊乙奎醚改善 PALI 的效果与降低肺组织 IL-1 β 、IL-6 表达相关,证明了盐酸戊乙奎醚改善 PALI 的效果可能与其抑制炎症分子的表达相关,推测其机制可能是盐酸戊乙奎醚通过 TLR4/NF- κ B 调控的 HIF-1 α 而抑制 IL-1 β 、IL-6 的表达而发挥作用,但有待于进一步研究。

本研究进一步证实了盐酸戊乙奎醚在 PALI 的保护作用,并完善了盐酸戊乙奎醚发挥抑制 IL-1 β 、IL-6 的表达而改善 PALI 作用的可能机制,为盐酸戊乙奎醚在临床麻醉及重症监护 PALI 患者的应用提供了理论基础。但是本研究发现在盐酸戊乙奎醚明显抑制 IL-1 β 、IL-6 炎症因子表达的情况下,肺损伤改变只是明显减轻,未全部缓解,推测 PALI 仍存在盐酸戊乙奎醚作用以外的分子机制。同时,由于炎症因子的网络调控作用,盐酸戊乙奎醚还可能通过其他途径调控 PALI 的炎症状态而改善 PALI 病理损伤,其他具体的可能分子机制有待进一步研究证实。本研究的终点为 PALI 造模后 12 h,虽然盐酸戊乙奎醚能够抑制 HIF-1 α 、NF- κ B 及 IL-1 β 、IL-6 等的表达,从而改善 PALI,但能否改善 PALI 大鼠的最终预后有待进一步研究证实。

参 考 文 献

- [1] Dombernowsky T, Kristensen MØ, Rysgaard S, et al. Risk factors for and impact of respiratory failure on mortality in the early phase of acute pancreatitis. *Pancreatol*, 2016, 16 (5): 756-760.
- [2] Matute-Bello G, Downey G, Moore BB, et al. An official American Thoracic Society work-shop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 44(5): 725-738.
- [3] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 2013, 62 (1): 102-111.
- [4] Matthay MA, Zimmerman GA. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 33(4): 319-327.
- [5] 于金贵, 马虹, 王东信, 等. 盐酸戊乙奎醚用于围术期气道管理的专家共识. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(6): 621-623.
- [6] Crifo B, Taylor CT. Crosstalk between toll-like receptors and hypoxia-dependent pathways in health and disease. *J Invest Med*, 2016, 64(2): 369-375.
- [7] Yagci G, Gul H, Simsek A, et al. Beneficial effects of N-acetylcysteine on sodium taurocholate induced pancreatitis in rats. *J Gastroenterol*, 2004, 39(3): 268-276.
- [8] Wang F, Lu F, Huang H, et al. Ultrastructural changes in the pulmonary mechanical barriers in a rat model of severe acute pancreatitis-associated acute lung injury. *Ultrastruct Pathol*, 2016, 40(1): 33-42.
- [9] von Dossow-Hanfstringl V. Advances in therapy for acute lung injury. *Anesthesiol Clin*, 2012, 30(4): 629-639.
- [10] Muhs BE, Patel S, Yee H, et al. Inhibition of matrix metalloproteinases reduces local and distant organ injury following experimental acute pancreatitis. *J Surg Res*, 2003; 109(2): 110-117.
- [11] Andersson R, Andersson B, Haraldsen P, et al. Incidence, management and recurrence rate of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 2004, 39(9): 891-894.
- [12] Shepardson KM, Jhingran A, Caffrey A, et al. Myeloid derived hypoxia inducible factor 1-alpha is required for protection against pulmonary *Aspergillus fumigatus* infection. *PLoS Pathog*, 2014, 10(9): e1004378.
- [13] 姜丽华, 孙亚林, 姚尚龙. 盐酸戊乙奎醚对正常人离体白细胞炎性介质的影响. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(1): 24-26.
- [14] 李百强, 孙海晨, 聂时南, 等. 盐酸戊乙奎醚对急性肺损伤患者 Toll 样受体 4 表达的影响. *中华急诊医学杂志*, 2009, 18 (7): 737-743.
- [15] Elder AS, Saccone GT, Dixon DL. Lung injury in acute pancreatitis: mechanisms underlying augmented secondary injury. *Pancreatol*, 2012, 12 (1): 49-56.
- [16] Luan ZG, Zhang XJ, Yin XH, et al. Downregulation of HMGB1 protects against the development of acute lung injury after severe acute pancreatitis. *Immunobiology*, 2013, 218 (10): 1261-1270.
- [17] Browne GW, Pitchumoni CS. Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(44): 7087-7096.
- [18] Zhang H, Neuhöfer P, Song L, et al. IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1019-1031.
- [19] Sharif R, Dawra R, Wasiluk K, et al. Impact of toll-like receptor 4 on the severity of acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury in mice. *Gut*, 2009, 58(6): 813-819.
- [20] Peyssonnaud C, Cejudo-Martin P, Doedens A, et al. Cutting edge: essential role of hypoxia inducible factor-1alpha in development of lipopolysaccharide-induced sepsis. *J Immunol*, 2007, 178(12): 7516-7519.

(收稿日期: 2016-10-22)