

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.04.021

血必净注射液对重症急性胰腺炎患者肾功能、炎性因子和外周血单核细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响*

王艳¹ 王利利^{1Δ} 刘伟¹ 解民鹏¹ 王蓓²

(1 南京医科大学附属宿迁第一人民医院消化内科 江苏 宿迁 223800;

2 南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科 江苏 南京 210008)

摘要 目的:探讨血必净注射液对重症急性胰腺炎(SAP)患者肾功能、炎性因子和外周血单核细胞 Toll 样受体 4(TLR4)/NF- κ B 信号通路的影响。**方法:**采用随机数字表法,将南京医科大学附属宿迁第一人民医院于 2019 年 4 月~2021 年 12 月期间收治的重症 SAP 患者 108 例分为对照组(常规治疗, n=54)和观察组(n=54, 对照组基础上结合血必净注射液)。对比两组肾功能、炎性因子和外周血单核细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路相关指标的变化情况。同时观察两组疗效、临床症状改善情况和不良反应发生情况。**结果:**观察组临床总有效率较对照组高($P<0.05$)。两组不良反应率比较无差异($P>0.05$)。与对照组比较,观察组腹胀腹痛缓解时间、体温恢复正常时间、恶心呕吐消失时间、住院时间更短($P<0.05$)。两组治疗 7 d 后尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)下降($P<0.05$),观察组治疗 7 d 后 BUN、Scr 低于对照组($P<0.05$)。两组治疗 7 d 后白介素-6(IL-6)、白介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)下降($P<0.05$),治疗 7 d 后观察组 IL-6、TNF- α 、IL-1 较对照组低($P<0.05$)。两组治疗 7 d 后 TLR4、NF- κ B 下降($P<0.05$),观察组治疗 7 d 后 TLR4、NF- κ B 低于对照组($P<0.05$)。**结论:**血必净注射液可有效控制重症 SAP 患者炎性因子水平,减轻肾功能损伤,可能与调节外周血单核细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路有关。

关键词:血必净注射液;重症急性胰腺炎;肾功能;炎性因子;外周血单核细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路

中图分类号:R576 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)04-709-05

Effects of Xuebijing Injection on Renal Function, Inflammatory Factors and Peripheral Blood Mononuclear Cells TLR4/NF- κ B Signaling Pathway in Patients with Severe Acute Pancreatitis*

WANG Yan¹, WANG Li-li^{1Δ}, LIU Wei¹, XIE Min-peng¹, WANG Bei²

(1 Department of Gastroenterology, Suqian First People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University,

Suqian, Jiangsu, 223800, China; 2 Department of Gastroenterology, Gulou Hospital Affiliated to Nanjing University Medical College, Nanjing, Jiangsu, 210008, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Xuebijing injection on renal function, inflammatory factors and peripheral blood mononuclear cells toll like receptor 4 (TLR4)/NF- κ B signaling pathway in patients with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods:** Using the random number table method, 108 patients with severe SAP who were admitted to Suqian First People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from April 2019 to December 2021 were divided into control group (conventional treatment, n=54) and observation group (n=54, control group combined with Xuebijing injection). The changes situation of renal function, inflammatory factors and peripheral blood mononuclear cells TLR4/NF- κ B signaling pathway were compared in two groups. The efficacy, improvement of clinical symptoms and occurrence of adverse reactions in two groups were observed at the same time. **Results:** The total effective rate in observation group was higher than that in control group ($P<0.05$). There was no difference in the adverse reaction rate in two groups ($P>0.05$). Compared with the control group, the relief time of abdominal distension and pain, the time of body temperature returning to normal, the disappearance time of nausea and vomiting and the length of hospital stay in observation group were shorter ($P<0.05$). Urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (Scr) in two groups at 7d after treatment decreased ($P<0.05$), and BUN and Scr in observation group at 7 d after treatment were lower than those in control group ($P<0.05$). 7 d after treatment, interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in two groups decreased ($P<0.05$), and 7 d after treatment, the IL-6, TNF- α and IL-1 in observation group were lower than those in control group ($P<0.05$). 7 d after treatment, TLR4 and NF- κ B in two groups decreased ($P<0.05$), and 7 d after treatment, TLR4 and NF- κ B in observation group were lower than those in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Xuebijing injection can effectively control the level of inflammatory factors in patients with severe SAP, reduce the damage of renal

* 基金项目:江苏省青年医学重点人才资助项目(QNRC2016486)

作者简介:王艳(1985-),女,硕士,主治医师,从事消化道肿瘤、胰腺炎等方向的研究, E-mail: wangyan_8602@163.com

Δ 通讯作者:王利利(1988-),女,硕士,副主任医师,从事消化道肿瘤、胰腺炎等方向的研究, E-mail: 735721178@qq.com

(收稿日期:2022-07-08 接受日期:2022-07-31)

function, and which may be regulate the peripheral blood mononuclear cells TLR4/NF- κ B signaling pathway.

Key words: Xuebijing injection; Severe acute pancreatitis; Renal function; Inflammatory factors; Peripheral blood mononuclear cells TLR4/NF- κ B signaling pathway

Chinese Library Classification(CLC): R576 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)04-709-05

前言

重症急性胰腺炎(SAP)是临床常见急症,发病急骤,病情进展迅速,病死率高达10%~30%^[1]。SAP患者发病时,血液中可释放大量内毒素,引起全身炎症反应综合征,进而导致多器官功能障碍^[2];此外,炎性因子侵袭可直接损伤肾小管上皮细胞,诱导肾小管细胞坏死^[3]。常规治疗虽可在一定程度上控制患者病情,但针对重症SAP始终达不到理想治疗效果^[4]。血必净注射液是一类活血化瘀复合制剂,含多种药物成分,既往的研究证实,血必净注射液具有强效的抗炎、抗内毒素作用^[5]。Toll样受体4(TLR4)是天然免疫系统识别病原微生物的主要受体,参与着机体的免疫过程^[6]。TLR4可通过活化NF- κ B介导促炎症介质释放,由此引起过度炎症反应,促进SAP病情进展^[7]。本次研究通过探讨血必净注射液对重症SAP患者肾功能、炎性因子和外周血单核细胞TLR4/NF- κ B信号通路的影响,旨在为临床治疗提供方案参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院2019年4月~2021年12月期间南京医科大学附属宿迁第一人民医院收治的重症SAP患者108例作为观察对象。纳入标准:(1)符合《中国急性胰腺炎诊治指南(2013年,上海)》^[8]中相关诊断标准;(2)发病后24h内入院,院外未使用任何抑制炎症因子的药物;(3)签署相关同意书。排除标准:(1)合并免疫系统疾病者;(2)除胰腺脓肿、胰腺坏死、假性囊肿等需要外科手术治疗者;(3)合并其他急腹症者;(4)合并重要脏器严重功能障碍者;(5)合并恶性肿瘤者;(6)对本次研究用药存在过敏症和禁忌症者。研究方案已通过我院伦理学委员会批准进行。采用随机数字表法将患者分为对照组(常规治疗, n=54)和观察组(n=54,对照组基础上结合血必净注射液),对照组女26例,男28例,发病至入院时间4~23h,平均(12.82±1.34)h;年龄32~68岁,平均年龄(47.82±3.69)岁。观察组女24例,男30例,发病至入院时间3~22h,平均(12.54±1.06)h;年龄34~67岁,平均年龄(47.36±3.28)岁。两组患者一般资料对比无明显差异($P>0.05$),均衡可比。

1.2 方法

两组患者均予以常规治疗,包括禁食,减轻胃肠道压力,密切监测病情,及时行体液复苏,抑制胃酸、胰酶分泌,解痉止痛,维持电解质、水平衡,改善微循环,抗感染,肠内外营养支持等,病情严重者可考虑接受血液灌流处理。观察组在此基础上结合血必净注射液(国药准字Z20040033,规格:每支装10mL,天津红日药业股份有限公司)治疗,静脉注射。全身炎症反应综合征:50mL加生理盐水100mL静脉滴注,在30-40分钟内滴毕,一天2次。病情重者,一天3次。多器官功能失常综合征:

100mL加生理盐水100mL静脉滴注,在30-40分钟内滴毕,一天2次。病情重者,一天3-4次。两组均连续治疗7d。

1.3 疗效判定

无效:实验室指标、临床症状及体征无改善,甚至恶化。有效:实验室指标显著改善,体征、临床症状显著减轻。显效:临床症状、体征消失,实验室指标恢复正常。总有效率=显效率+有效率^[9]。

1.4 观察指标

(1)临床症状:观察两组腹胀腹痛缓解时间、恶心呕吐消失时间、体温恢复正常时间、住院时间。(2)肾功能指标、炎性因子指标:治疗前、治疗7d后抽取所有患者空腹静脉血6mL,分为2份,一份血液样本经3400r/min离心12min,离心13min,分离上清液。使用脲酶法检测血尿素氮(BUN),使用Jaffe's法检测血肌酐(Scr),测定试剂盒均购于浙江强盛生物科技有限公司。采用酶联免疫吸附法检测白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1(IL-1)水平,测定试剂盒均购于苏州和锐生物科技有限公司。严格按照试剂盒说明书加入相关试剂反应。(3)TLR4、NF- κ B指标:另一份血液样本经肝素抗凝。利用密度梯度离心法分离外周血单个核细胞,采用TRIzol法提取外周血单核细胞的总RNA,经紫外分光光度仪测定RNA的质量和浓度。采用Primer 5软件设计引物(南京金斯瑞生物科技有限公司),取RNA样品2 μ g,测定TLR4及NF- κ B(P65)mRNA表达量。引物序列如下:TLR4:上游:5-ACTTGAC-CTTCCAGCAAC-3,下游:5-TTTAAATGCACCTGGTTG-GA-3。NF- κ B:上游:5-TCAAGATCTGCCGAGTGAAC-3,下游:5-CCTCTTTCTGCACCTGTCA-3。GAPDH:上游:5-CATCTTCTTTTGCCTCGCCA-3,下游:5-TTAAAAGCAGCC-CTGGTGACC-3。取PCR产物各5 μ L,以GAPDH作为内参基因,荧光实验结果采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 的数据统计方法分析基因的相对表达,得TLR4mRNA/GAPDH及NF- κ B(P65)mRNA/GAPDH的比值。(4)用药安全性:记录两组的不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS24.0软件分析数据,采用($\bar{x}\pm s$)表示计量资料,采用t检验。采用频数表示计数资料,采用 χ^2 检验。 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 疗效对比

与对照组(70.37%)比较,观察组(87.04%)临床总有效率更高($P<0.05$),见表1。

2.2 临床症状对比

与对照组比较,观察组腹胀腹痛缓解时间、恶心呕吐消失时间、体温恢复正常时间、住院时间更短($P<0.05$),见表2。

表 1 疗效对比[(%)]
Table 1 Comparison of efficacy[n(%)]

Groups	Effective	Valid	Invalid	Total effective rate
Control group(n=54)	11(20.37)	27(50.00)	16(29.63)	38(70.37)
Observation group(n=54)	16(29.63)	31(57.41)	7(12.96)	47(87.04)
χ^2				4.475
<i>P</i>				0.034

表 2 临床症状对比($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparison of clinical symptoms($\bar{x}\pm s$)

Groups	Relief time of abdominal distension(d)	Disappearance time of nausea and vomiting(d)	Rime of body temperature returning to normal(d)	Length of hospital stay(d)
Control group(n=54)	5.09±0.28	4.68±0.26	6.11±0.29	10.59±0.32
Observation group(n=54)	4.14±0.22	3.57±0.25	5.25±0.25	7.14±0.28
<i>t</i>	19.605	22.614	16.505	59.623
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 肾功能指标对比

两组治疗前 BUN、Scr 组间对比差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗 7 d 后 BUN、Scr 下降($P<0.05$)，观察组治疗 7 d 后 BUN、Scr 低于对照组($P<0.05$)，见表 3。

表 3 肾功能指标对比($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Comparison of renal function indexes($\bar{x}\pm s$)

Groups	BUN(mmol/L)		Scr(μ mol/L)	
	Before treatment	7 d after treatment	Before treatment	7 d after treatment
Control group(n=54)	26.51±2.36	18.57±2.74*	196.99±20.21	132.46±16.93*
Observation group(n=54)	27.35±2.48	14.23±2.16*	195.23±18.36	106.08±14.25*
<i>t</i>	-1.803	9.141	0.474	8.760
<i>P</i>	0.074	0.000	0.637	0.000

Note: Compared with before treatment in the group, * $P<0.05$.

2.4 炎症因子指标对比

两组治疗前炎症因子指标对比无差异($P>0.05$)。治疗 7 d 后，两组 IL-6、IL-1、TNF- α 下降，且观察组较对照组低($P<0.05$)，见表 4。

表 4 炎症因子指标对比($\bar{x}\pm s$)
Table 4 Comparison of inflammatory factor indexes($\bar{x}\pm s$)

Groups	IL-6(pg/mL)		IL-1(pg/mL)		TNF- α (pg/mL)	
	Before treatment	7 d after treatment	Before treatment	7 d after treatment	Before treatment	7 d after treatment
Control group (n=54)	46.09±5.27	35.20±4.35*	27.33±4.27	16.59±3.32*	26.22±5.27	14.39±4.26*
Observation group (n=54)	45.18±6.39	26.68±3.29*	26.95±4.34	9.15±3.76*	25.83±4.35	7.27±3.37*
<i>t</i>	0.807	11.479	0.459	10.900	0.419	9.632
<i>P</i>	0.421	0.000	0.647	0.000	0.676	0.000

Note: Compared with before treatment in the group, * $P<0.05$.

2.5 TLR4、NF- κ B 指标对比

两组治疗前 TLR4、NF- κ B 组间对比差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗 7 d 后 TLR4、NF- κ B 下降($P<0.05$)，观察组治疗 7 d 后 TLR4、NF- κ B 低于对照组($P<0.05$)，见表 5。

观察组出现皮疹 1 例、胃肠道不适 1 例、恶心 1 例、头痛 1 例，不良反应发生率为 7.41%。对照组出现胃肠道不适 1 例、恶心 2 例，不良反应发生率为 5.56%。组间比较无差异($\chi^2=0.153$, $P=0.696$)。

2.6 不良反应发生率对比

表 5 TLR4、NF- κ B 指标对比($\bar{x}\pm s$)
Table 5 Comparison of TLR4 and NF- κ B indexes($\bar{x}\pm s$)

Groups	TLR4		NF- κ B	
	Before treatment	7 d after treatment	Before treatment	7 d after treatment
Control group(n=54)	1.31±0.24	1.03±0.22*	0.83±0.12	0.71±0.15*
Observation group(n=54)	1.24±0.21	0.82±0.26*	0.82±0.14	0.62±0.14*
t	1.613	4.531	0.399	3.223
P	0.110	0.000	0.691	0.002

Note: Compared with before treatment in the group, * $P<0.05$.

3 讨论

SAP 具体发病机制尚未完全阐明,早期以胰酶自身消化学说为主要研究方向,随着生物分子学说研究不断深入,学者们发现白细胞参与并激活大量细胞因子,促使炎症递质产生级联反应,进而诱发脏器功能障碍^[9,10]。因此 SAP 发病早期,重视并控制机体炎症反应,对促进疾病预后改善具有积极意义。此外,重症 SAP 患者胰腺外器官损伤中的肾功能损伤发生率较高,也是导致 SAP 患者死亡的主要原因之一^[11]。SAP 发生时使得肾素-血管紧张素系统激活,血管紧张素 II 水平升高,肾血管阻力增加,血流量减少,导致肾皮质、肾髓质微循环障碍^[12];同时,SAP 持续发展,会引发多器官功能障碍综合征,进一步导致肾功能下降^[13]。故保护重症 SAP 患者的肾功能也是临床治疗目的之一。血必净注射液是一类活血化瘀的中药复合制剂,具有保护脏器、抗炎作用^[14]。有研究证实^[15],血必净可保护经内毒素诱导多器官功能障碍综合征患者的内皮细胞及组织损伤,改善患者病情。故本次研究尝试在常规治疗基础上结合血必净注射液治疗,并观察其具体用药机制。以往的研究证实^[16,17],TLR4 可活化 NF- κ B 并促进其下游相关炎性因子的表达。王立明等人^[18]的报道显示,在 SAP 介导的肠黏膜屏障功能障碍中 TLR4/NF- κ B 信号通路可作为炎症反应的“阀门”,参与着 SAP 患者的器官性损伤过程。为此,本研究拟通过观察外周血单核细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路指标的变化,为血必净注射液的应用提供理论依据。

本次研究结果显示,血必净注射液可促进重症 SAP 患者症状改善,提高临床治疗效果。可能与血必净注射液可快速降低炎性因子水平,阻止全身炎性反应对机体的损害,从而促进机体康复有关^[19]。研究结果还发现,血必净注射液可有效控制重症 SAP 患者炎性因子水平,减轻肾功能损伤。BUN、Scr 是反映人体肾功能的常见指标,文献表明,SAP 极易引起 BUN、Scr 升高,尤其在发病初期,升高较为明显^[20]。而 IL-6^[21]、IL-1^[22]、TNF- α ^[23]均是临床常见的炎性因子,炎症介质的大量分泌可诱导内皮、平滑肌细胞失调,影响血管张力的自身调节功能;同时,炎症介质在表达过度的情况下,通过提升肾血管自身的通透性,加快血管收缩,最终造成微循环障碍^[24];炎症介质还会提升粘膜自身的通透性,导致肠道菌群异常移位,使患者出现发热或腹痛等症状,最终促进 SAP 患者的疾病发展^[25]。血必净注射液可以使血管扩张,改变微循环和组织灌注,降低炎性介质水平,为肾脏提供重要的保护作用^[26]。TLR4/NF- κ B 信号通路是

近年来发现与抗炎免疫机制密切相关的信号通路^[27]。SAP 患者发病时内毒素进入血液,其成分脂多糖被转运至细胞膜表面被 TLR4 识别后启动细胞内信号传导,促使 NF- κ B 从胞浆转到核内,诱导 IL-6、IL-1、TNF- α 等细胞因子合成,破坏肠黏膜屏障^[28]。本次研究结果显示血必净注射液可有效调节重症 SAP 患者的外周血单核细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路。提示血必净注射液可能通过阻断、干扰 TLR4/NF- κ B 信号通路的传导,降低炎性介质的过度表达,减轻炎症损伤,从而发挥肾功能保护作用^[29]。研究也发现,结合血必净注射液治疗不会增加不良反应发生率,具有较好的安全性。

综上所述,血必净注射液可有效控制重症 SAP 患者炎性因子水平,减轻肾功能损伤,调节外周血单核细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路,促进临床症状改善。

参考文献(References)

- [1] 吴琛奕,费健,毛恩强.急性胰腺炎流行病学研究进展[J]. 外科理论与实践, 2015, 20(3): 270-273
- [2] Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(38): 13879-13892
- [3] Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis [J]. Can J Surg, 2016, 59 (2): 128-140
- [4] Portelli M, Jones CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2017, 16(2): 155-159
- [5] 李钰昕,孙璐,刘迪,等.血必净注射液联合血液净化治疗全身炎症反应综合症的 Meta 分析[J]. 中国急救医学, 2022, 42(3): 221-226
- [6] 蔡青云,杨留生,张贺川. Toll 样受体 2、Toll 样受体 4mRNA 和蛋白在急性出血坏死性胰腺炎肝损伤中的表达及意义[J]. 安徽医药, 2022, 26(1): 82-86
- [7] 秦百君,唐曦平,杨昕,等.基于 TLR4/NF- κ B/MyD88 通路探讨清解化攻方抑制雨蛙素诱导重症急性胰腺炎模型大鼠炎症反应的信号分析及实验验证[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(6): 935-944
- [8] 王兴鹏,李兆申,袁耀宗,等.中国急性胰腺炎诊治指南(2013年,上海)[J]. 胃肠病学, 2013, 29(7): 656-660
- [9] James TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2018, 34(5): 330-335
- [10] Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP), Pezzilli R, Zerbi A, et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis[J]. Dig Liver Dis, 2015, 47(7): 532-543
- [11] Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2019, 156(7): 2008-2023

- [12] van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials[J]. Gut, 2017, 66(11): 2024-2032
- [13] Majidi S, Golembioski A, Wilson SL, et al. Acute Pancreatitis: Etiology, Pathology, Diagnosis, and Treatment[J]. South Med J, 2017, 110(11): 727-732
- [14] 郭俊, 闵飞. 血必净注射液联合奥曲肽对重症急性胰腺炎患者胰腺血流灌注及血流动力学的影响[J]. 天津中医药, 2021, 38(6): 732-735
- [15] 张昆鹏, 张晓愉, 李少一, 等. 血必净注射液联合胆道镜清创并置管引流对胰腺炎合并胰周感染患者疗效、炎症因子、APACHE II 评分的影响[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(5): 105-108
- [16] 尹金柱, 于丰彦, 曾育辉, 等. TLR4 和 NF- κ B 及细胞因子炎症反应在急性胰腺炎发病中的作用[J]. 广东医学, 2011, 32(2): 178-181
- [17] 王艳, 崔立建, 肖红丽, 等. 血管紧张素 1-7 对雨蛙素诱导的胰腺腺泡细胞 Toll 样受体 4/核因子- κ B 通路的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(11): 2146-2150
- [18] 王立明, 冯辉, 牛泽群, 等. 血红素加氧酶-1 对急性重症胰腺炎相关肺损伤 TLR4/NF- κ B 通路的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(4): 661-664, 736
- [19] 杨巧虹, 姚高琼, 周远大, 等. 以药代动力学检测指标探讨血必净注射液联合左氧氟沙星治疗急性胰腺炎的增效作用机制[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(17): 2084-2089
- [20] 种鑫, 褚燕琦. 肾功能亢进急性重症胰腺炎患者临床用药分析[J]. 医药导报, 2021, 40(8): 1113-1115
- [21] Li N, Wang BM, Cai S, et al. The Role of Serum High Mobility Group Box 1 and Interleukin-6 Levels in Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(1): 616-624
- [22] 田玉玲, 雷力民. IL-1 和 IL-6 与急性胰腺炎相关性的实验研究[J]. 临床消化病杂志, 2006, 18(5): 297-298, 305
- [23] 高明, 项和平, 张长乐, 等. 急性胰腺炎患者外周血 α -MSH、TNF- α 、PCT 的动态检测及临床意义[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(4): 431-434
- [24] 陈曙蓓, 林影, 叶勇. 急性胰腺炎患者血清可溶性 Tim-3、炎症因子及 RAAS 分子检测的临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(24): 81-85
- [25] Mehta Y, Dixit SB, Zirpe K, et al. Therapeutic Approaches in Modulating the Inflammatory and Immunological Response in Patients With Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Pancreatitis: An Expert Opinion Review[J]. Cureus, 2021, 13(9): e18393
- [26] 刘丽丽, 洪路贤, 屈苗. 血必净注射液对重症急性胰腺炎患者肺损伤的保护作用[J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(1): 54-56
- [27] 张超贤, 郭李柯, 秦咏梅, 等. TLR4 基因 3' 未翻译区 G11367C 与 I κ B- α Hae III 位点多态性的交互作用和急性胰腺炎及其严重程度的关系[J]. 中南大学学报(医学版), 2016, 41(3): 272-281
- [28] 王立明, 牛泽群, 孙江利, 等. Toll 样受体 4/NF- κ B 信号通路在急性重症胰腺炎相关肺损伤中的表达及脂氧素 A4 类似物的干预作用研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(10): 1251-1256
- [29] 董小鹏, 王丽娟, 赵春霖, 等. 血必净注射液对急性胰腺炎大鼠肺损伤及肺组织 TLR4、NF- κ B、TNF- α 表达的影响[J]. 中成药, 2020, 42(11): 3025-3030

(上接第 670 页)

- [34] 王云, 朱星枚, 罗玉梅, 等. Rab11a 通过 PI3K/AKT 和 Ras/MEK/ERK 信号通路调节胰腺癌细胞凋亡和侵袭 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(5): 811-818
- [35] 周晓黎, 舒磊, 廖艳, 等. PI3K/AKT 通路在低氧环境下对结肠癌细胞 HIF-1 α 及糖酵解的作用[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2018, 47(2): 203-206
- [36] 刘思达, 段降龙, 刘栋, 等. PLXDC2 通过激活 PI3K-AKT 信号转导通路促进胃癌细胞增殖及克隆形成的机制研究[J]. 中华生物医学工程杂志, 2022, 28(1): 35-42
- [37] 郑朗, 陈春英, 沈栗帆, 等. 卵巢癌组织中 PLOD2 的表达及其在缺氧条件下通过 PI3K/Akt 通路对卵巢癌细胞作用的研究[J]. 中国科学, 2022, 31(2): 75-79