

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.27.031

急性胰腺炎恢复期患者血清再生相关细胞因子水平及其与胰腺功能的关系

张 静 李旭光 芮小江 张 凯

(解放军第 323 医院消化科 陕西 西安 710054)

摘要 目的:探讨急性胰腺炎(AP)恢复期患者血清肝细胞生长因子(HGF)、表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子-2 (FGF-2)、再生蛋白-I (Reg-I)等再生相关细胞因子水平及其与胰腺功能的关系。方法:选取 AP 恢复期患者 130 例,其中轻症 AP 组 56 例、重症 AP 组 74 例。另选取健康体检合格者 60 例,设为对照组。检测所有受试对象的血清 HGF、EGF、FGF-2、Reg-I 及粪弹力蛋白酶-1 (FE-I),以及空腹血糖(FBG)、胰岛素及 C 肽水平。对血清再生相关细胞因子与胰腺内外分泌功能进行相关性分析。结果:轻症 AP 组、重症 AP 组血清 FBG、胰岛素、C 肽以及 HGF、EGF、FGF-2、Reg-I 水平均高于对照组,粪 FE-I 低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);重症 AP 组血清 FBG、胰岛素、C 肽以及 HGF、EGF 高于轻症 AP 组,粪 FE-I 低于轻症 AP 组($P < 0.05$)。胰腺外分泌功能轻中度受损组、重度受损组血清 HGF、EGF、FGF-2、Reg-I 水平均高于正常范围组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。重度受损组患者的血清 HGF、EGF 均高于轻中度受损组($P < 0.05$)。糖耐量异常组、糖尿病组血清 HGF、EGF、FGF-2、Reg-I 水平均高于正常血糖组。糖尿病组血清 HGF、EGF 均高于糖耐量异常组($P < 0.05$)。AP 恢复期患者血清 HGF、EGF 均与 FE-I 水平呈负相关,均与空腹胰岛素水平呈正相关($P < 0.01$)。结论:急性胰腺炎恢复期患者血清 HGF、EGF、FGF-2、Reg-I 等再生相关细胞因子水平较高,血清 HGF、EGF 与 FE-I 水平呈负相关,与空腹胰岛素水平呈正相关,可能通过与相应的受体结合而激活细胞信号转导机制,促进胰腺细胞及间质成分的再生与积聚,最终发挥胰腺修复与再生的作用。

关键词: 胰腺炎;胰腺功能;再生;细胞因子

中图分类号: R657.51 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)27-5311-04

Level of Serum Cytokines Related with Regeneration and its Relationship with Pancreas Function in Recovery Patients with Acute Pancreatitis

ZHANG Jing, LI Xu-guang, RUI Xiao-jiang, ZHANG Kai

(Gastroenterology Department, 323rd Hospital of Liberation Army, Xi'an, Shaanxi, 710054, China)

ABSTRACT **Objective:** To investigate the correlation between the level of regeneration serum cytokines (hepatocyte growth factor (HGF), epidermal growth factor(EGF), fibroblast growth factor-2 (FGF-2), Regeneration protein-I (Reg-I), etc) and pancreas function in recovery patients with acute pancreatitis (AP). **Methods:** 130 cases with AP in recovery stage were divided into the mild AP group(56 cases) and the severe AP group (74 cases), 60 healthy volunteers were selected as control group. All researched cases' serum HGF, EGF, FGF-2, Reg-I and fecal elastase-1 (FE-I), also fasting blood glucose (FBG), insulin and C-peptide were tested, and the correlation between serum cytokines related with regeneration and pancreas' endocrine and exocrine function were analyzed. **Results:** Serum FBG, insulin, C-peptide, and HGF, EGF, FGF-2, Reg-I in mild AP group and severe AP group were all higher than those in control group, yet FE-I was lower than control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Serum FBG, insulin, C-peptide, and HGF, EGF in severe AP group were all higher than those in mild AP group, and FE-I was lower than mild AP group ($P < 0.05$). Serum HGF, EGF, FGF-2, Reg-I in mild to moderate impairment group and severe impairment group of pancreas' exocrine function were all higher than those in control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Serum HGF, EGF in severe impairment group were all higher than those in mild to moderate impairment group ($P < 0.05$). Serum HGF, EGF, FGF-2, Reg-I in impaired glucose tolerance group and diabetes mellitus group were all higher than those in normal blood glucose group. Serum HGF, EGF in diabetes mellitus group were higher than those in impaired glucose tolerance group ($P < 0.05$). Serum HGF and EGF had negative correlation with FE-I in recovery AP patients, and had positive correlation with fasting insulin ($P < 0.01$). **Conclusion:** Level of serum cytokines related with regeneration is high in recovery AP patients, including HGF, EGF, FGF-2, Reg-I, etc. Serum HGF and EGF has negative correlation with FE-I, and has positive correlation with fasting insulin, and the cytokines may activate signal transduction mechanism by combination with corresponding receptors, further promote regeneration and accumulation of pancreatic cells and mesenchyme, finally play pancreatic repair and regeneration.

Key word: Pancreatitis; Pancreatic function; Regeneration; Cytokines

Chinese Library Classification: R657.51 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)27-5311-04

作者简介:张静(1960-),女,本科,副主任医师,研究方向:消化内科临床,电话:13310988859

(收稿日期:2014-02-17 接受日期:2014-03-14)

前言

胰腺是人体重要的内外分泌混合腺,急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)后胰腺功能常遭受不同程度的损伤,遗留有胰腺功能障碍,甚至会增加 AP 远期并发症的发生率^[1]。早期识别并及时干预对改善患者的腺体内外分泌功能具有重要的临床意义。AP 动物模型试验^[2]结果显示,胰腺损伤后恢复期具有较强的再生能力,但其再生机制尚未完全阐明,可能涉及复杂的细胞间信号转导。近年来研究^[3]发现,肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子-2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)、再生蛋白-1(Reg-I)、 β -链蛋白(β -catenin)等可能参与了 AP 发病时胰腺组织的修复和再生。基于此,本文通过检测急性胰腺炎恢复期患者血清再生相关细胞因子的水平,旨在探讨血清再生相关细胞因子与 AP 后胰腺功能恢复的关系,进而为 AP 后胰腺功能的早期恢复治疗提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

于 2012 年 2 月~2013 年 6 月在本院消化内科门诊选取急性胰腺炎恢复期患者为研究对象。纳入标准:①急性胰腺炎恢复期患者,且 AP 发病与本研究检测间隔 3~12 个月;②年龄 18~65 岁。排除标准:①合并有其他肝胆、消化系统疾病;②免疫系统、血液系统疾病,恶性肿瘤;③检测期间感染或合并其他炎症性疾病、内分泌代谢病;④严重的心、肝、肾等重要脏器功能不全。共纳入 AP 后患者 130 例,设为 AP 组。男 74 例、女 56 例;年龄 23~64 岁,平均(52.0 $\pm$ 6.2)岁;发病距检测间隔 3.0~12 个月,平均(4.8 $\pm$ 1.4)个月。依据 2007 年版《中国 AP 诊治指南》,结合急性胰腺炎发病时影像学及 Ranson 标准,将 130 例患者分为轻症 AP 组 56 例、重症 AP 组 74 例。轻症 AP 组中,男 31 例、女 25 例;年龄 26~64 岁,平均(52.3 $\pm$ 6.2)岁;发病距检测间隔 3.5~12 个月,平均(4.5 $\pm$ 1.3)个月。重症 AP 组中,男 43 例、女 31 例;年龄 23~62 岁,平均(51.8 $\pm$ 6.0)岁;发病距检测间隔 3~11 个月,平均(5.0 $\pm$ 1.5)个月。另于同期在本院体检中心选

取同年龄阶段的健康体检合格者 60 例,设为对照组,其中男 36 例,女 24 例;年龄 18~63 岁,平均(51.2 $\pm$ 6.7)岁。本研究经医院伦理委员会批准,所有受试对象均自愿参加本研究,并签署知情同意书。各组受试对象的性别构成、年龄分布比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 检测方法

所有受试对象于清晨空腹状态下抽取肘静脉血 5mL,即刻送检。

1.2.1 血清再生相关细胞因子 酶联免疫吸附试验 (ELISA 法) 检测血清 HGF、EGF、FGF-2、Reg-I,人 HGF、FGF-2、Reg-I 试剂盒购自美国 USCNLIFE 公司,EGF 试剂盒购自上海吉泰生物有限公司,严格按照试剂盒说明书进行检测。

1.2.2 胰腺内、外分泌功能检测 采用 ELISA 法检测粪便中粪弹力蛋白酶-1(fecal elastase-1, FE-1)含量评估胰腺外分泌功能,FE-1 试剂盒购自德国 Roche 公司。FE-1<200 μ g/g 提示胰腺外分泌功能受损,100 μ g/g $\leq$ FE-1<200 μ g/g 提示胰腺外分泌功能轻至中度受损,FE-1<100 μ g/g 提示胰腺外分泌功能重度受损。通过全自动生化分析仪、放射免疫法测定受试对象的空腹血糖(FBG)、胰岛素及 C 肽水平,以评估胰腺内分泌功能。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 15.0 统计软件包进行数据录入,计量资料用表示,组间比较采用非配对 t 检验,对两个正态分布的连续变量间相关关系进行偏相关分析,其检验采用 Pearson 相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胰腺内外分泌功能比较

各组受试对象胰腺内外分泌功能比较如表 1 所示,可见轻症 AP 组、重症 AP 组的血清 FBG、空腹胰岛素、空腹 C 肽均高于对照组,粪 FE-1 低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。重症 AP 组血清 FBG、空腹胰岛素、空腹 C 肽高于轻症 AP 组,粪 FE-1 低于轻症 AP 组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 各组受试对象胰腺内外分泌功能比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of the functions of internal and external secretion of pancreas in each groups($\bar{x}\pm s$)

Group	FBG (mmol/L)	Fasting insulin(pmol/ml)	C-Peptide (pmol/ml)	FE-1 (μ g/g)
Control group (n=60)	4.20 $\pm$ 0.08	17.35 $\pm$ 1.55	0.56 $\pm$ 0.21	293.20 $\pm$ 30.61
Mild AP group (n=56)	5.31 $\pm$ 0.10 ^a	32.75 $\pm$ 2.80 ^b	0.92 $\pm$ 0.37 ^b	212.50 $\pm$ 28.37 ^a
Severe AP group (n=74)	5.97 $\pm$ 0.21 ^{ac}	40.63 $\pm$ 2.68 ^{bc}	1.15 $\pm$ 0.40 ^{bc}	186.62 $\pm$ 28.23 ^{ac}

Note: Compared with control group, ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$.

Compared with mild AP group by severe AP group, ^c $P<0.05$.

2.2 血清再生相关细胞因子水平比较

各组受试对象血清再生相关细胞因子水平比较如表 2 所示,可见轻症 AP 组、重症 AP 组的血清 HGF、EGF、FGF-2、Reg-I 水平均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<$

0.01)。重症 AP 组血清 HGF、EGF 水平均高于轻症 AP 组($P<0.05$),但两组间血清 FGF-2、Reg-I 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 各组受试对象血清再生相关细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum cytokines related with regeneration in each groups($\bar{x} \pm s$)

Group	HGF (pg / ml)	EGF (pg / ml)	FGF-2 (pg / ml)	Reg-I (ng / ml)
Control group (n=60)	265.20 $\pm$ 92.35	302.08 $\pm$ 38.63	67.51 $\pm$ 32.00	25.36 $\pm$ 4.50
Mild AP group (n=56)	493.50 $\pm$ 150.25 ^a	417.15 $\pm$ 50.08 ^a	92.60 $\pm$ 35.45 ^a	36.35 $\pm$ 6.75 ^a
Severe AP group (n=74)	625.26 $\pm$ 159.00 ^{bc}	534.80 $\pm$ 62.57 ^{bc}	95.94 $\pm$ 34.90 ^a	39.40 $\pm$ 7.72 ^a

Note: Compared with control group, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$.

Compared with mild AP group by severe AP group, ^c $P < 0.05$.

2.3 外分泌功能与血清再生相关细胞因子的关系

根据粪 FE-1 水平, 将 130 例患者再分为正常范围组 53 例、轻中度受损组 42 例、重度受损组 35 例。130 例急性胰腺炎恢复期不同外分泌功能患者血清再生相关细胞因子水平比较如表 3 所示, 可见轻中度受损组、重度受损组患者的血清

HGF、EGF、FGF-2、Reg-I 水平均高于正常范围组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。重度受损组患者的血清 HGF、EGF 均高于轻中度受损组 ($P < 0.05$), 但两组间血清 FGF-2、Reg-I 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 急性胰腺炎恢复期不同外分泌功能患者血清再生相关细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on serum cytokines related with regeneration in differently external secretion groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	HGF (pg / ml)	EGF (pg / ml)	FGF-2 (pg / ml)	Reg-I (ng / ml)
Normal group (n=53)	573.35 $\pm$ 150.62	430.28 $\pm$ 52.56	93.28 $\pm$ 35.06	37.85 $\pm$ 6.62
Mild to moderate injury group (n=42)	865.26 $\pm$ 200.30 ^b	528.26 $\pm$ 52.51 ^a	122.27 $\pm$ 47.48 ^a	45.36 $\pm$ 6.55 ^a
Severe injury group (n=35)	975.51 $\pm$ 239.60 ^{bc}	602.57 $\pm$ 66.50 ^{ac}	125.91 $\pm$ 44.92 ^a	50.42 $\pm$ 7.89 ^a

Note: Compared with normal group, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$.

Compared with mild to moderate injury group by severe injury group, ^c $P < 0.05$.

2.4 内分泌功能与血清再生相关细胞因子的关系

根据患者血糖水平, 将 130 例患者再分为正常血糖组 93 例、糖耐量异常组 29 例、糖尿病组 8 例。130 例急性胰腺炎恢复期不同内分泌功能患者血清再生相关细胞因子水平比较如表 4 所示, 可见糖耐量异常组、糖尿病组患者的血清 HGF、

EGF、FGF-2、Reg-I 水平均高于正常血糖组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。糖尿病组患者的血清 HGF、EGF 均高于糖耐量异常组($P < 0.05$), 但两组间血清 FGF-2、Reg-I 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 急性胰腺炎恢复期不同内分泌功能患者血清再生相关细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum cytokines related with regeneration in differently internal secretion groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	HGF (pg/ml)	EGF (pg/ml)	FGF-2 (pg/ml)	Reg-I (ng/ml)
Normal BG group (n=93)	637.37 $\pm$ 180.65	420.65 $\pm$ 50.55	89.26 $\pm$ 30.17	35.80 $\pm$ 7.36
Abnormal glucose tolerance Group (n=29)	785.22 $\pm$ 206.46 ^a	570.20 $\pm$ 89.50 ^a	120.25 $\pm$ 60.06 ^a	43.30 $\pm$ 6.15 ^a
DM group (n=8)	872.58 $\pm$ 277.25 ^{bc}	703.38 $\pm$ 156.57 ^{bc}	126.95 $\pm$ 54.76 ^a	46.40 $\pm$ 7.01 ^a

Note: Compared with normal BG group, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$.

Compared with abnormal glucose tolerance group by DM group, ^c $P < 0.05$.

2.5 AP 恢复期患者血清再生相关细胞因子水平与胰腺功能的相关性

AP 恢复期患者血清 HGF、EGF 均与 FE-1 水平呈负相关($r_{\text{HGF}} = -0.36$, $r_{\text{EGF}} = -0.27$, $P < 0.01$), 均与空腹胰岛素水平呈正相关($r_{\text{HGF}} = 0.51$, $r_{\text{EGF}} = 0.39$, $P < 0.01$), 而与其他内分泌指标无显著相关性($P > 0.05$)。

3 讨论

急性胰腺炎是因多种病因导致的胰酶在胰腺内被激活而引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症性反应。近

年来, 临床治疗 AP 多采取综合、个体化治疗措施, 包括肠内营养与肠外营养的应用、补充益生菌、抗生素预防胰腺坏死以及外科手术等, 临床救治水平日益提高, 但 AP 仍然具有较高的并发症率、致残率和病死率。AP 病程往往长达几十天乃至数月之久, 根据其临床特点和胰腺感染出现的时间, 一般可将 AP 分为急性反应期(自发病至 10 d 左右)、进展期(发病后 10 d 左右开始, 2~3 周最明显, 可持续 1~2 个月左右)和恢复期(感染控制以后, 多为发病后 3 周以后至 2~3 个月)三个阶段, 但并非所有的患者都具有完整的三期病程^[9], 而进展期则是每个存活患者必须经历的阶段。研究认为, 胰腺再生及功能修复可能起始

于急性反应期,即炎症发生后启动器官的修复、再生机制,并贯穿整个自然病程。但在急性反应期和进展期,胰腺细胞的损伤坏死是主要的病理生理过程,且炎症反应、免疫反应等多种机制和因子参与其中;进入恢复期后胰腺再生及功能修复是该阶段的主要病理生理过程,而炎症反应、免疫反应等作用逐渐减弱或处于平衡状态,基于此认识,本文选择恢复期作为探讨胰腺再生及功能修复的时间阶段,且集中于 AP 发病后 3~12 个月,此阶段可能是胰腺再生及功能修复最活跃的阶段。在胰腺内外分泌功能指标选择上,由于 FE-I 与胰腺外分泌功能相关性好,不受外源性胰酶的影响,被认为是诊断胰腺外分泌功能的特异性指标^[9],因而本研究以 FE-I 评价胰腺外分泌功能。内分泌功能则选用目前常规性 FBG、空腹胰岛素及 C 肽。

基础研究^[6-8]表明,AP 在结构和功能方面的修复和再生主要是胰腺细胞的一过性活化、增生、分泌,细胞外基质(ECM)的沉积、重构,以及腺泡细胞的复制;随着再生的发展,再生的腺泡逐渐演化为正常结构。轻症 AP 一般可以完全恢复胰腺的结构与功能,但重症 AP 胰腺的结构与功能一般不能完全恢复正常,病理学研究^[9]表明重症 AP 患者腺泡细胞再生较少,而间质细胞往往过度增生,导致 ECM 间质在大量沉积,最后演化为腺泡萎缩和间质纤维化。在此过程其机制主要涉及再生的生物化学、基因调控与信号转导。在本研究中所选用的 HGF、EGF、FGF-2、Reg-I 均为 AP 后重要的再生相关细胞因子。综合文献^[10-15]研究观点,再生相关细胞因子在 AP 再生和修复中的主要机制在于:HGF 与特异性膜受体 c-met 结合而激活 Gab1 引起胰腺腺泡细胞内的信号转导,最终表现为促进 β 细胞的增殖和分化;EGF 是一种多功能的生长因子,与其受体结合后激活信号通路,促进胰腺 α 细胞的生长,并能够减少胰腺的炎症反应,限制胰腺炎的程度,促进胰腺的修复和再生过程;FGF-2 是一种促有丝分裂的多肽,涉及胰腺外分泌细胞的再生和胰腺炎损伤后的修复过程。Reg-I 蛋白与其受体结合后对胰岛 β 细胞、原代培养导管上皮细胞及胰腺导管上皮细胞系皆有促有丝分裂作用,调控导管上皮细胞及胰岛 β 细胞的再生。另外,新近研究^[16-20]发现,骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)、白血病抑制因子(leukaemia inhibitory factor, LIF)、胆囊收缩素(CCK)和胃泌素(gastrin)等亦多通过复杂的细胞信号转导途径激活而促进胰腺细胞及间质成分的再生与积聚,在一定程度上完成损伤胰腺组织的损伤修复与再生。

本文研究结果显示,轻症 AP 组、重症 AP 组的血清 FBG、空腹胰岛素、空腹 C 肽均高于对照组,粪 FE-I 低于对照组,表明恢复期 AP 患者的胰腺内外分泌功能仍存在一定的功能障碍,尚未完全恢复至正常水平。重症 AP 组血清 FBG、空腹胰岛素、空腹 C 肽高于轻症 AP 组,粪 FE-I 低于轻症 AP 组,则表明重症 AP 组患者的胰腺内外分泌功能损伤更为严重,且修复和再生程度较差。轻症 AP 组、重症 AP 组的血清 HGF、EGF、FGF-2、Reg-I 水平均高于对照组,表明患者仍处于损伤修复与再生的过程中;重症 AP 组血清 HGF、EGF 水平均高于轻症 AP 组;在外分泌功能方面,轻中度受损组、重度受损组患者的血清 HGF、EGF、FGF-2、Reg-I 水平均高于正常范围组,重度受损组患者的血清 HGF、EGF 均高于轻中度受损组;在内分泌功能方

面,糖耐量异常组、糖尿病组患者的血清 HGF、EGF、FGF-2、Reg-I 水平均高于正常血糖组,糖尿病组患者的血清 HGF、EGF 均高于糖耐量异常组。这些则可能提示 AP 损伤严重的患者修复与再生更为活跃。深入的相关性分析显示,AP 恢复期患者血清 HGF、EGF 均与 FE-I 水平呈负相关,与空腹胰岛素水平呈正相关,而与其他内分泌指标无显著相关性($P>0.05$)。这可能与影响患者血糖水平的因素较多有关,较多的影响因素在一定程度上可能抵消了相互的影响。本文研究部分结果与类似文献^[9]研究具有一致性,其相关性值得深入的探讨。

综上所述,急性胰腺炎恢复期患者血清 HGF、EGF、FGF-2、Reg-I 等再生相关细胞因子水平较高,血清 HGF、EGF 与 FE-I 水平呈负相关,与空腹胰岛素水平呈正相关,可能通过与相应的受体结合而激活细胞信号转导机制,促进胰腺细胞及间质成分的再生与积聚,最终发挥胰腺修复与再生的作用。

参考文献(References)

- [1] Jeon SY, Jung E, Seol HJ, et al. Development of Purtscher-like retinopathy after pre-eclampsia combined with acute pancreatitis[J]. Obstet Gynecol Sci, 2013,56(4):261-264
- [2] Huai JP, Sun XC, Chen MJ, et al. Melatonin attenuates acute pancreatitis-associated lung injury in rats by modulating interleukin 22[J]. World J Gastroenterol, 2012,18(36):5122-5128
- [3] Kusnierz-Cabala B, Gurda-Duda A, Dumnicka P, et al. Plasma pentraxin 3 concentrations in patients with acute pancreatitis [J]. Clin Lab, 2013,59(9-10):1003-1008
- [4] Park JY, Jeon TJ, Ha TH, et al. Bedside index for severity in acute pancreatitis: comparison with other scoring systems in predicting severity and organ failure [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2013,12(6):645-650
- [5] Manfredi R, Perandini S, Mantovani W, et al. Quantitative MRCP assessment of pancreatic exocrine reserve and its correlation with faecal elastase-1 in patients with chronic pancreatitis [J]. Radiol Med, 2012,117(2):282-292
- [6] Wen Z, Liao Q, Hu Y, et al. Human adipose-derived stromal/stem cells: a novel approach to inhibiting acute pancreatitis [J]. Med Hypotheses, 2013,80(5):598-600
- [7] Huai JP, Sun XC, Chen MJ, et al. Melatonin attenuates acute pancreatitis-associated lung injury in rats by modulating interleukin 22[J]. World J Gastroenterol, 2012,18(36):5122-5128
- [8] Figeac F, Ilias A, Bailbe D, et al. Local in vivo GSK3 β knockdown promotes pancreatic β cell and acinar cell regeneration in 90% pancreatectomized rat[J]. Mol Ther, 2012,20(10):1944-1952
- [9] Yi T, Song SU. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells and their therapeutic applications [J]. Arch Pharm Res, 2012,35(2):213-221
- [10] Fukuda A, Morris JP 4th, Hebrok M. Bmi1 is required for regeneration of the exocrine pancreas in mice [J]. Gastroenterology, 2012,143(3):821-831
- [11] Konishi H, Matsumoto S, Namikawa K, et al. N-terminal cleaved pancreatitis-associated protein-III (PAP-III) serves as a scaffold for neurites and promotes neurite outgrowth [J]. J Biol Chem, 2013,288(15):10205-10213

- Guangdong Medical College, 2013, 31(1): 46-47
- [6] Wimpissinger F, Turk C, Kheifets O, et al. The silence of the stones: asymptomatic ureteral calculi[J]. J Urol, 2007,178:1341-1344
- [7] 苏海龙,郑煜.草酸钙结石形成的代谢性变化的研究[J].现代泌尿外科杂志,2012,17(6):610-612
- Su Hai-long, Zheng Yu. Study on the metabolic changes of calcium oxalate stone formation[J]. J Mod Urol, 2012, 17(6):610-612
- [8] 雷鸣,刘春晓,曾国华,等.含钙性肾结石患者尿液代谢异常、远端肾小管性酸中毒的检测及意义[J].山东医药,2010,50(10):74-75
- Lei Ming, Liu Chun-xiao, Zeng Guo-hua, et al. Detection and significance of urine metabolic abnormalities and distal renal tubular acidosis in patients with calcium kidney stone[J]. ShanDong Medical Journal, 2010, 50(10): 74-75
- [9] 张海滨, 石玮. 草酸钙结石预防性治疗的最新进展 [J]. 吉林医学, 2011,32(25):5313-5314
- Zhang Hai-bin, Shi Wei. The latest progress of preventive treatment to calcium oxalate stone [J]. JiLin Medical Journal, 2011, 32(25): 5313-5314
- [10] Ryall RL. The future of stone research: rummaging in the attic, Randall's plaque, nanobacteria, and lessons from phylogeny [J]. Urol Res, 2008 ,36(2): 77-97
- [11] 徐传明,张亚萍.中医药治疗泌尿系结石病概述[J].中国当代医药, 2012, 5(13): 70-71
- Xu Chuan-ming, Zhang Ya-ping. An overview of traditional Chinese medicine treatment of urinary stone disease [J]. China Modern Medicine, 2012, 5(13): 70-71
- [12] 单海涛.三金排石汤治疗尿石症用药规律研究[J].光明中医,2010, 25(12): 2324-2326
- Shan Hai-tao. Prescription rules of the Sanjinpaishi Decoction in Treatment of Urinary Lithiasis [J]. GuangMing Journal of Chinese Medicine, 2010, 25(12): 2324-2326
- [13] 俞仑青.金钱草的药理作用及临床应用概况[J].中国现代药物应用, 2011, 5(14): 131-132
- Yu Lun-qing. Overview of pharmacological action and clinical application of Herba Lysimachiae[J]. Chin J Mod Drug Appl, 2011, 5 (14): 131-132
- [14] 田会萍,董亚琳.川牛膝的药学研究进展[J].国际中医中药杂志, 2013, 35(3): 270-273
- Tian Hui-ping, Dong Ya-lin. Progress in pharmaceutical research of Radix cyathulae[J]. Int J Trad Chin Med, 2013, 35(3): 270-273
- [15] Worcester EM, Coe FL. Calcium kidney stones [J]. N Engl J Med, 2010, 363(10): 954-963
- [16] 邓耀良,蒙勇燕.特发性草酸钙结石的病因和治疗[J].临床外科杂志,2011, 19(2): 76-77
- Deng Yao-liang, Meng Yong-yan. The etiology and treatment of idiopathic calcium oxalate stone[J]. J Clin Surg, 2011, 19(2): 76-77
- [17] Frackowiak A, Skibinski P, Gawel W, et al. Synthesis of glycoside derivatives of hydroxyanthraquinone with ability to dissolve and inhibit formation of crystals of calcium oxalate. Potential compounds in kidney stone therapy[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 45(3): 1001-1007
- [18] 欧阳健明,周娜.中草药治疗泌尿系结石的配位化学基础[J].中草药,2004, 35(5): 579-582
- Ouyang Jian-ming, Zhou Na. Coordination chemistry basis of Chinese herbal medicine in treatment of urolithiasis [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2004, 35(5): 579-582
- [19] 双剑博,陈颖虎,聂岁锋,等.复发性泌尿系结石患者 24h 尿枸橼酸盐含量的病例对照研究及结石成分分析 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2014,29(2):108-112
- Shuang Jian-bo, Chen Ying-hu, Nie Sui-feng, et al. Case-control study of 24-hour urinary citrate excretion in patients with recurrent urinary calculi and analysis of stone composition [J]. Journal of Clinical Urology, 2014, 29(2): 108-112
- [20] Mithani S, Zaidi Z. Comparison of 24 hours urinary citrate levels in urolithiasis patients and healthy controls [J]. J Pak Med Assoc, 2005, 55(9): 371-373
- [21] 彭婕,葛卫红,孙西钊.24h 尿枸橼酸定量分析在尿石症患者诊治中的意义[J]. 现代泌尿外科杂志,2010, 15(4): 285-287
- Peng Jie, Ge Wei-hong, Sun Xi-zhao. Significance of 24h urine citrate quantitative analysis for urinary calculus[J]. J Mod Urol, 2010, 15(4): 285-287
-
- (上接第 5314 页)
- [12] Lasfargues C, Pyronnet S. EZH2 links pancreatitis to tissue regeneration and pancreatic cancer[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36(4):323-324
- [13] Lasfargues C, Pyronnet S. EZH2 links pancreatitis to tissue regeneration and pancreatic cancer [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012,6(4):323-324
- [14] Mead TJ, Wang Q, Bhattaram P, et al. A far-upstream (-70 kb) enhancer mediates Sox9 auto-regulation in somatic tissues during development and adult regeneration [J]. Nucleic Acids Res, 2013,41 (8):4459-4469
- [15] 杨平,寇明文,赵戈,等. L-精氨酸和雨蛙素诱导急性胰腺炎模型的对比研究 [J]. 现代生物医学进展,2012,12(15):2810-2813
- Yang Ping, Kou Ming-wen, Zhao Ge, et al. Comparison of the Model of Acute Pancreatitis Induced by L-arginine and Cerulein[J]. Progress in Modern Biomedicine,2012,12(15):2810-2813
- [16] Cao Y, Yang W, Tyler MA, et al. Noggin attenuates cerulein-induced acute pancreatitis and impaired autophagy [J]. Pancreas, 2013,42(2): 301-307
- [17] Gao X, Cao Y, Yang W, et al. BMP2 inhibits TGF- β -induced pancreatic stellate cell activation and extracellular matrix formation [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013,304(9):G804-813
- [18] Guo J, Xue P, Yang XN, et al. The effect of Chaiqin Chengqi Decoction on modulating serum matrix metalloproteinase 9 in patients with severe acute pancreatitis [J]. Chin J Integr Med, 2013,19 (12):913-917
- [19] 王艳,衣恩通,阴宏.小鼠重症急性胰腺炎模型研究进展[J].医学研究杂志,2011,40(7):144-147
- Wang Yan, Yi En-hong, Yin Hong. Research progress of the severe acute pancreatitis in mice [J]. J Med Res, 2011, 40(7):144-147
- [20] Shrimali D, Shanmugam MK, Kumar AP, et al. Targeted abrogation of diverse signal transduction cascades by emodin for the treatment of inflammatory disorders and cancer [J]. Cancer Lett, 2013,341 (2): 139-149