

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.13.045

趋化因子及趋化因子受体在急性胰腺炎中的研究进展*

王莉莉 孙 磊 郝 蕊 朱梓炎 叶德全[△]

(上海交通大学药学院 上海 200240)

摘要:普遍认为,急性胰腺炎起始于腺泡细胞内的胰蛋白酶原激活,随后引起的炎症反应加剧病情,也是多器官功能衰竭的主要原因。然而,最新的研究表明,急性胰腺炎引起的炎症反应是不依赖于胰蛋白酶原激活的独立病理过程。趋化因子作为能引起细胞趋化的细胞因子,通过与趋化因子受体作用,不但能调控淋巴细胞的生长、成熟和迁移,也参与多种炎症疾病与癌症的病理过程。近年来,多项研究已经阐述趋化因子及趋化因子受体在急性胰腺炎的发病发展过程中起到至关重要的作用。本文总结了 CC, CXC 和 CX3C 趋化因子家族成员在参与急性胰腺炎的炎症反应及对胰腺损伤的修复的研究进展,这将为 AP 临床治疗方案的设计提供新思路。

关键词:急性胰腺炎;趋化因子;趋化因子受体;MCP-1;CXCR4

中图分类号:R576 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)13-2574-04

Chemokines and Chemokine Receptors in Acute Pancreatitis*

WANG Li-li, SUN Lei, HAO Rui, ZHU Zi-yan, YE De-quan[△]

(Department of pharmacology, School of pharmacy, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200240, China)

ABSTRACT: It is generally believed acute pancreatitis (AP) is initiated from pathologic trypsinogen activation in pancreatic acinar cells, and the subsequent inflammation response exacerbates the illness, which will result in multiple-organ dysfunction. However, a recent research clarified that the inflammation response in AP is independent from pathologic trypsinogen activation. Chemokines, belong to cytokines family, interact with their receptors to cause chemotaxis, they are not only involved in the growth, maturation and migration of lymphocytes, but also play a role in the pathogenesis of many inflammatory diseases and cancer. Recent years, various researches have been clarified the important role of chemokines and chemokine receptors in the pathogenesis of AP. In this review, the involvement of CC, CXC and CX3C chemokine family members in the inflammatory response in AP and in the repair of injured pancreas in AP are summarized. This may provide a new idea in the design for clinical treatment of AP.

Key words: Acute pancreatitis; Chemokines; Chemokine receptors; MCP-1; CXCR4

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

Article ID: 1673-6273(2017)13-2574-04

前言

急性胰腺炎(Acute Pancreatitis, AP)被认为是一种急性下腹部疾病,其中轻型急性胰腺炎(Mild Acute Pancreatitis, MAP)占 80%,重症急性胰腺炎(Severe Acute Pancreatitis, SAP)占 20%。SAP 常常伴随全身性炎症反应综合征(SIRS)以及多器官功能衰竭^[1]。AP 具有高发病率和死亡率,世界范围内,AP 的年发病率在 13/100 000 至 45/100 000 之间^[2-4],随着与 AP 相关的风险因素如酗酒、肥胖、老龄化和胆石病的增加还将引起 AP 发病率的进一步增加^[5]。对 AP 的病理及分子机制的深入研究和发病机制的阐明将对推动 AP 临床治疗方案的产生及实施。

Chiari 首次提出胰腺的自身消化学说^[6],并在之后的一个多世纪里,人们普遍认为 AP 起始于胰腺腺泡细胞内胰蛋白酶原的激活^[7],随后攻击损伤胰腺组织。虽然围绕胰蛋白酶为中心

的假说在学者们中认可度最高,但是直至 Dawra R 等人制备出一种缺乏病理胰酶腺泡细胞内胰蛋白酶原激活的新型基因工程小鼠^[8],才首次使此假说得到了证实。虽然病理胰酶原激活会引起胰腺的早期损伤,但是事实上,临床上运用蛋白酶抑制剂治疗 AP,在阻止死亡、下腹部疼痛及假性囊肿形成等方面并没有显著效果^[9]。另一方面,越来越多的研究证实炎症因子学说是另一种主要的 AP 发病机制,并且炎症反应的起始不依赖于胰蛋白酶原激活^[8]。

趋化因子作为能引起细胞趋化的细胞因子,不但能调控淋巴细胞的生长、成熟和迁移^[10],也参与多种炎症疾病与癌症的病理过程^[11],在炎症反应中起着十分重要的作用。趋化因子受体是众多调控炎症和免疫分子中较易驾驭的药物靶点,已经有治疗炎症性疾病与免疫性疾病的趋化因子受体拮抗剂进入了临床前及临床阶段^[12]。因此,趋化因子及趋化因子受体将以不

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31470865;81202316)

作者简介:王莉莉(1991-),女,硕士研究生,研究方向:药理学, E-mail: lilypersonal@sjtu.edu.cn

[△] 通讯作者:叶德全(1957-),男,博士生导师,教授,研究方向:药理学,电话:021-34207497, E-mail: yedequan@sjtu.edu.cn

(收稿日期:2016-05-08 接受日期:2016-05-30)

同于蛋白酶抑制剂的作用机制,成为另一种具有前景的临床 AP 治疗靶标。

1 趋化因子及趋化因子受体

仅在人类中,就大约有 45 种趋化因子及 22 种趋化因子受体,其中不包括剪接变体或亚型^[13]。趋化因子是一类大小为 7-12kDa 的蛋白质,根据临近成熟蛋白质氨基末端的半胱氨酸(Cys)残基的特征模式,可分为四个亚家族:CC,CXC,C 和 CX3C,其中 X 可以指任何氨基酸^[14]。趋化因子受体差异性表达在所有白细胞上,它们可以分为两大类:G 蛋白偶联趋化因子受体,此类受体通过激活百日咳毒素(PTX)敏感性 Gi 型 G 蛋白进行信号转导;和非典型趋化因子受体,此类受体似乎是形成趋化因子浓度梯度并以一种 G 蛋白非依赖的途径清除趋化因子从而抑制炎症^[10]。

C 亚家族目前只有两个成员为 LTN α 和 LTN β ,它们的受体为 XCR1,目前它们在 AP 中的研究未见报道,而 CC,CXC 以及 CX3C 亚家族成员在 AP 中的研究都有相关报道。

2 CC 家族成员 MCP-1(CCL2)在 AP 中的研究

MCP-1 属于 CC 趋化因子家族,参与单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞的活化^[15]。MCP-1 被认为是 AP 早期阶段的重要炎症介质。1997 年,Grady T 等人发现在雨蛙素诱导的胰腺炎中,Northern 分析 MCP-1/IE mRNA 显著升高^[16],2002 年,Brady M 等人用 qRT-PCR 证实雨蛙素诱导的胰腺炎中,胰腺组织中 MCP-1/IE mRNA 水平的上升,同时发现在造模 6 小时后,血浆 MCP-1 水平显著升高^[17],2003 年 Rau B 等人在发展有局部并发症和器官功能衰竭的严重胰腺炎患者身上,发现血清 MCP-1 浓度急剧上升^[18]。多项研究表明,阻断 MCP-1,无论是抑制 MCP-1 的合成,还是抑制 MCP-1 的活性,都能够减缓 AP。体内、外研究^[19-22]显示 bindarit 是一种特异性抑制单核细胞合成 MCP-1 的小分子化合物。Zhou G X 等人用 bindarit 干预牛磺酸钠诱导的胰腺炎大鼠后,大鼠血浆淀粉酶和胰腺损伤程度都明显减少^[23]。缺失 N 端 2-8 个氨基酸的突变 MCP-1(mMCP-1)作为一种无正常生理活性的强有力 MCP-1 激动剂,能够形成异元二聚体,与 MCP-1 受体 CCR2 结合,在体外能完全抑制由 MCP-1 介导的单核细胞的趋化^[24-26]。Ishibashi 等人研究发现在用 TCA(牛磺酸钠与胰酶混合物)诱导的重症胰腺炎中,注射 mMCP-1 能够显著减少血浆淀粉酶及炎症因子含量,胰腺与肺的组织切片也显示胰腺炎得到了缓解^[27]。

多年的研究揭示 MCP-1 确实参与了 AP 的发生发展,在 AP 病理情况下,胰腺微环境中存在哪些物质会影响 MCP-1 的表达以及这些物质通过什么分子机制影响 MCP-1 的表达,也为 AP 的治疗方案提供了一个方向。胰腺炎相关性腹水(PAAF)含有参与 AP 多器官功能衰竭的介质,并且 PAAF 据报道可以通过调节胰腺腺泡细胞亚型来产生 TNF- α ^[28]。Ramudo L 等人指出 PAAF 能够激活胰腺腺泡细胞的 MCP-1 表达^[29],作者同时发现在 PAAF 处理的胰腺腺泡细胞中,p38 的磷酸化水平增加,NF- κ B 激活增加以及 STAT3 通路的激活,其中 NF- κ B 的激活和 STAT3 通路的激活可以被地塞米松和 N-乙

酰半胱氨抑制,提示腺泡细胞被 PAAF 激活产生 MCP-1 主要通过 NF- κ B 和 STAT3 通路。Ramnath RD 等人指出 PKC- δ 是 P 物质刺激腺泡细胞产生 MCP-1 的重要信号转导分子,P 物质诱导的 PKC- δ 参与 MEKK1,ERK,JNK,NF- κ B 和 AP-1 的激活^[30]。MCP-1 作为趋化因子维持 AP 中连续的正反馈;提供高水平的趋化因子以招募循环系统中的白细胞向胰腺组织游走。最近一项研究发现 CCL2/CCR2 依赖的 CD11b^{high}CD11c-Gr-1^{low}Ly6C^{high} 的单核细胞/巨噬细胞迁移出骨髓和 SOCS3 依赖的巨噬细胞激活是 AP 发展过程中所需的连续免疫事件^[31]。

近年来,多项研究聚焦在 CCL2(MCP-1)-2518 A/G 多态性与 AP 发病程度两者的关系上。研究结果几乎都表明 AP 患者中携带 CCL2 (MCP-1)-2518 AA 的患者发展成为重症胰腺炎的风险较低,而携带 CCL2(MCP-1)-2518GG 的患者更易遭受重症胰腺炎^[32-34]。有趣的是,CCL2(MCP-1)-2518 A/G 多态性却不是慢性胰腺炎的敏感因子^[35]。这意味着 MCP-1 在 AP 的发病过程中有着其特殊的作用,其参与 AP 的病理过程还需要不断深入与研究,虽然 CCL2(MCP-1)-2518 A/G 中等位基因 G 作为预测 AP 的发病严重程度的指标仍需更多的研究,但是其作为今后在预防、治疗 AP 的发病发展以及在个体化精准医疗中都将提供新的思路。

3 CX3C 家族成员 CX3CL1 与 CX3CR1 在 AP 中的研究

CX3CL1 (Fractalkine, FKN) 作为不同于当时已知的 CC, CXC 和 C 亚家族的新型趋化因子在 20 世纪末被发现,属于新一类亚家族 CX3C 亚家族,并且是此亚家族中唯一成员^[36]。CX3CL1 拥有趋化因子结构域以及扩展的粘蛋白样茎状结构,因此它同时拥有趋化因子和粘附分子的功能^[37]。CX3CL1 通过其受体 CX3CR1 参与多种炎症疾病的病理过程,包括类风湿关节炎^[38]、动脉粥样硬化^[39]、急性肝炎^[36]和神经性疼痛^[40]。

CX3CL1 在胰腺炎中的作用显得尤其重要,因为不但 AP 大鼠和 AP 患者的血浆 CX3CL1 水平上升,慢性胰腺炎患者的血浆 CX3CL1 水平也上升^[41,42]。有报道称 CX3CL1 的释放与酒精相关,Yasuda M 等人发现在饮酒的慢性胰腺炎患者中,血浆的 CX3CL1 含量会升高^[41];Uchida M 等人用乙醇刺激体外培养的胰星状细胞能够促使胰星状细胞释放 CX3CL1^[43]。这些研究显示 CX3CL1 可能在因酗酒导致的 AP 中起到十分重要的作用。CX3CL1 参与急性炎症反应并被认识是 SAP 的一个重要因素^[44],虽然 CX3CL1 参与 SAP 炎症反应的机制并未完全阐明,但是研究者们正在努力探索,Li-ya Huang 等人对此领域添上了第一笔^[41]。我们用雨蛙素刺激大鼠胰腺腺泡细胞系 AR42J 后,CX3CL1 与 CX3CR1 表达上升,并且 CX3CL1 能引起 AR42J 细胞 TNF- α 的表达增加,当细胞用 Jak2 抑制剂和 CX3CL1-siRNA 处理后,雨蛙素引起的 Jak2,Stat1 和 Stat3 激活会被抑制,同时 TNF- α 的表达减少。这些结果表明 CX3CL1 与 CX3CR1 是通过 Jak-Stat 通路参与 SAP 的炎症反应。同年,该团队发现 CX3CL1-siRNA 治疗 SAP 大鼠能够减轻炎症反应,提出特异性的 CX3CL1-siRNA 输送可以作为炎症性疾病

新的临床治疗方案^[45]。

CX3CR1 不仅在胰腺腺泡细胞上表达^[41],还在胰形状细胞(PSCs)上表达^[46]。Uchida M 等人首次发现静息和活化的 PSCs 均表达 CX3CR1。在 AP 大鼠中,PSCs 上 CX3CR1 的表达增加,并且均分布在细胞膜表面。在 PSCs 中,CX3CR1 的激动剂 CX3CL1 可以激活多条胞内信号级联通路,包括 ERK,JNK,p38,PI3K-Akt 和 CREB。不同于腺泡细胞,刺激 PSCs 后,炎症因子及趋化因子的 mRNA 水平在活化的 PSCs 中并没有增加,却发现 CX3CL1 促进 PSCs 的增殖。CX3CL1 作用下的 PSCs 的增殖在 AP 中的作用目前不是很清楚,AP 患者血浆的 CX3CL1 水平持续增加可能促使 PSCs 的过度增殖,从而引起纤维化。

4 CXC 家族成员 SDF-1 与 CXCR4 在 AP 中的研究

SDF-1 α 属于 CXC 趋化因子家族,能够与 CXCR4 特异性结合,调控骨髓间质干细胞(BMSCs)的迁移^[47,48]。最近的研究表明 BMSCs 参与 AP 的发病并能缓解 SAP 的严重程度,提高 SAP 的预后^[49-51]。J. Gong 等人发现 SDF-1 在 AP 导致的受损胰腺中的表达上升,SDF-1 能够引起表达有 CXCR4 的 BMSCs 的迁移,并且这种迁移能够被 CXCR4 抗体和 CXCR4 激动剂 AMD3100 抑制,SDF-1-CXCR4 能促进 BMSCs 在 AP 大鼠体内向损伤胰腺迁移并减少胰腺水肿、出血和坏死^[51]。虽然 J. Gong 等人同时发现在 SDF-1-CXCR4 调控 BMSCs 参与 AP 缓解的过程中出现大量的管状复合物,并有报道表明管状复合物的出现意味着损伤胰腺的组织重建与修复的开始^[52],但是 SDF-1-CXCR4 在 AP 中损伤胰腺组织的修复的具体机制还需进一步的研究与阐明。Qian D 等人^[53]对 BMSCs 参与修复与重建损伤的胰腺组织进行了深入的研究。他们不但证实 SDF-1-CXCR4 能引起 BMSCs 向损伤胰腺组织的迁移,而且指出 SDF-1-CXCR4 能刺激 BMSCs 表达 VEGF,ANG-1,HGF 和 TNF- β 。VEGF 是血管生产的强诱导因子,能够促进损伤的血管内皮细胞修复和新生血管的形成;ANG-1 和 HGF 同样参与新生血管的形成;TNF- β 具有抗炎作用并促进损伤胰腺的组织重建。因此在 AP 中,SDF-1-CXCR4 能刺激 BMSCs 表达 VEGF,ANG-1,HGF 和 TNF- β 促进新生血管形成从而在胰腺损伤的修复和组织重建中起作用。

5 小结

AP 起始于胰腺组织的损伤,随后损伤的胰腺组织引起炎症反应,而炎症反应过程的级联放大则会最终导致多器官功能衰竭,这也是 AP 致死的主要原因。而趋化因子和趋化因子受体在吸引炎性细胞如单核细胞、中性粒细胞等细胞进入胰腺是必不可少的。

MCP-1 作为趋化因子能维持 AP 中连续的正反馈:提供高水平的趋化因子以招募循环系统中的白细胞向胰腺组织游走,在 AP 患者的血浆 CX3CL1 水平会明显增加,而阻断 MCP-1,和使用 CX3CL1-siRNA 输入大鼠体内,能通过减轻 AP 炎症反应而减缓病情,这些研究表明趋化因子和趋化因子受体确实参与了 AP 的炎症反应,并且通过抑制相应趋化因子的表达能够

在 AP 的治疗中发挥作用。另一方面,趋化因子和趋化因子受体 SDF-1/CXCR4 的存在反而能对损伤的胰腺起到修复作用。目前临床上对 AP 没有有效的治疗方法,临床常用的治疗方法:抑制胰腺消化液的分泌,抗生素的使用以及营养支持并没有起到显著的效果。鉴于趋化因子和趋化因子受体在 AP 中的同时具有正向和负向调控作用,相信趋化因子和趋化因子受体作为治疗靶点应用于临床将会有其特殊的意义。另一方面,由于影响 AP 发病的因素复杂,因此结合临床患者个体病症及各指标水平,例如血浆某种趋化因子浓度的变化而有针对性地进行治疗 siRNA 输送治疗,将促进患者的个体化治疗。

参考文献(References)

- [1] Frossard J L, Steer M L, Pastor C M. Acute pancreatitis [J]. Lancet, 2008, 371(9607): 143-152
- [2] Dhiraj Y, Whitcomb D C. The role of alcohol and smoking in pancreatitis[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2010, 7(3): 131-145
- [3] Kanno A, Masamune A, Okazaki K, et al. Nationwide Epidemiological Survey of Autoimmune Pancreatitis in Japan in 2011 [J]. Pancreas, 2015, 44(4): 535-539
- [4] Shen H N, Lu C L, Li C Y. Epidemiology of First-Attack Acute Pancreatitis in Taiwan From 2000 Through 2009: A Nationwide Population-Based Study[J]. Pancreas, 2012, 41(5): 696-702
- [5] Spanier B W, Dijkgraaf M G, Mj. B. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update[J]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2008, 22(1): 45-63
- [6] Chiari H. About the digestion of the human pancreas (in German)[J]. Zeitschrift für Heilkunde, 1896, 17: 69-96
- [7] Sah R P, Garg P, Saluja A K. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis[J]. Current Opinion in Gastroenterology, 2012, 28(5): 507-515
- [8] Dawra R, Sah R P, Dudeja V, et al. Intra-acinar trypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but not inflammation in mice with acute pancreatitis [J]. Gastroenterology, 2011, 141 (6): 2210-2217
- [9] Seta T, Noguchi Y, Shikata S, et al. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors administered through intravenous infusion: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Bmc Gastroenterology, 2014, 14(6): 102-102
- [10] Griffith J W, Sokol C L, Luster A D. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity [J]. Annual Review of Immunology, 2014, 32: 659-702
- [11] Gerard C, Rollins B J. Chemokines and disease [J]. Nature Immunology, 2001, 2(2): 108-115
- [12] Paul M N, Yi W, Jeannette W, et al. Characterization of Emergent HIV Resistance in Treatment-Naïve Subjects Enrolled in a Vicriviroc Phase 2 Trial [J]. Journal of Infectious Diseases, 2010, 201 (10): 1470-1480
- [13] Scholten D, Canals M, Maussang D, et al. Pharmacological Modulation of Chemokine Receptor Function [J]. British Journal of Pharmacology, 2012, 165(6): 1617-1643
- [14] Bachelier F, Benbaruch A, Burkhardt A M, et al. Correction to "International Union of Pharmacology. LXXXIX. Update on the Extended

- Family of Chemokine Receptors and Introducing a New Nomenclature for Atypical Chemokine Receptors" [J]. Pharmacological Reviews, 2014, 66(2): 1-79
- [15] Jung H, Mithal D S, Park J E, et al. Localized CCR2 Activation in the Bone Marrow Niche Mobilizes Monocytes by Desensitizing CXCR4 [J]. Plos One, 2015, 10(6): e0128387
- [16] Grady T, Liang P, Ernst S A, et al. Chemokine gene expression in rat pancreatic acinar cells is an early event associated with acute pancreatitis[J]. Gastroenterology, 1998, 113(6): 1966-1975
- [17] Mark B, Madhav B, Stephen C, et al. Expression of the chemokines MCP-1/JE and cytokine-induced neutrophil chemoattractant in early acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2002, 25(3): 260-269
- [18] Rau B, Baumgart K, Krüger C M, et al. CC-chemokine activation in acute pancreatitis: enhanced release of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with local and systemic complications [J]. Intensive Care Medicine, 2003, 29(4): 622-629
- [19] Carlamaria Z, Daniela C, Monica L, et al. Effects of MCP-1 Inhibition by Bindarit Therapy in a Rat Model of Polycystic Kidney Disease [J]. Nephron, 2014, 129(1): 52-61
- [20] Chen W, Foo S S, Taylor A, et al. Bindarit, an inhibitor of monocyte chemotactic proteins (MCPs) synthesis, protects against bone loss induced by Chikungunya virus infection [J]. Journal of Virology, 2014, 89(1): 581-593
- [21] Steiner J L, Davis J M, McClellan J L, et al. Effects of the MCP-1 synthesis inhibitor bindarit on tumorigenesis and inflammatory markers in the C3(1)/SV40Tag mouse model of breast cancer[J]. Cytokine, 2014, 66(1): 60-68
- [22] Severini C, Passeri PP, Ciotti M, et al. Bindarit, inhibitor of CCL2 synthesis, protects neurons against amyloid- β -induced toxicity [J]. Journal of Alzheimer's Disease: jad, 2014, 38(2): 281-293
- [23] Zhou G X, Zhu X J, Ding X L, et al. Protective effects of MCP-1 inhibitor on a rat model of severe acute pancreatitis [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2010, 9(2): 201-207
- [24] Ziya K, Christoph L, Stanislas W, et al. Comparison of IL-10 and MCP-1-7ND gene transfer with AAV9 vectors for protection from murine autoimmune myocarditis [J]. Cardiovascular Research, 2011, 91(1): 116-123
- [25] Zhang Y J, Rutledge B J, Rollins B J. Structure/activity analysis of human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) by mutagenesis. Identification of a mutated protein that inhibits MCP-1-mediated monocyte chemotaxis[J]. Journal of Biological Chemistry, 1994, 269(22): 15918-15924
- [26] Loreto C, Lillie L, Fa-Yun C, et al. Buprenorphine Decreases the CCL2-Mediated Chemotactic Response of Monocytes [J]. Journal of Immunology, 2015, 194(7): 3246-3258
- [27] Ishibashi T, Zhao H, Kawabe K, et al. Blocking of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) activity attenuates the severity of acute pancreatitis in rats[J]. Journal of Gastroenterology, 2008, 43(1): 79-85
- [28] Laura R, Manso M A, Isabel D D. Biliary pancreatitis-associated ascitic fluid activates the production of tumor necrosis factor- α in acinar cells[J]. Critical Care Medicine, 2005, 33(1): 143-148
- [29] Ramudo L, Yubero S, Manso M A, et al. Signal transduction of MCP-1 expression induced by pancreatitis-associated ascitic fluid in pancreatic acinar cells [J]. Journal of Cellular & Molecular Medicine, 2008, 13(7): 1314-1320
- [30] Ramnath R D, Sun J, Adhikari S, et al. Role of PKC- δ on substance P-induced chemokine synthesis in pancreatic acinar cells [J]. American Journal of Physiology Cell Physiology, 2008, 294 (3): C683-92
- [31] Saeki K, Kanai T, Nakano M, et al. CCL2-induced migration and SOCS3-mediated activation of macrophages are involved in cerulein-induced pancreatitis in mice[J]. Gastroenterology, 2012, 142(4): 1010-1020
- [32] Papachristou G I, Sass D A, Avula H, et al. Is the Monocyte Chemoattractant Protein-1-2518 G Allele a Risk Factor for Severe Acute Pancreatitis [J]. Clinical Gastroenterology & Hepatology, 2005, 3 (5): 475-481
- [33] Yin Y W, Sun Q Q, Feng J Q, et al. Influence of interleukin gene polymorphisms on development of acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Molecular Biology Reports, 2013, 40(10): 5931-5941
- [34] Fang F, Jian P, Xu L, et al. Association between chemokine (C-C motif) ligand 2 gene-2518 A/G polymorphism and pancreatitis risk: A meta-analysis[J]. Pancreatolgy, 2015, 15(1): 53-58
- [35] Sass D A, Papachristou G I, Lamb J, et al. The MCP-1 -2518 A/G polymorphism is not a susceptibility factor for chronic pancreatitis[J]. Pancreatolgy, 2006, 6(4): 297-300
- [36] Karlmark K R, Zimmermann H W, Roderburg C, et al. The fractalkine receptor CX3CR1 protects against liver fibrosis by controlling differentiation and survival of infiltrating hepatic monocytes [J]. Hepatology (Baltimore, Md.), 2010, 52(5): 1769-1782
- [37] Bazan J F, Bacon K B, Hardiman G, et al. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif [J]. Nature, 1997, 385(6617): 640-644
- [38] Stack J, Hegarty K, Murphy G, et al. THU0014 Association between a polymorphism in the fractalkine receptor, CX3CR1, and rheumatoid arthritis[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2014, 71: 158-158
- [39] Zhang X, Feng X, Cai W, et al. Chemokine CX3CL1 and its receptor CX3CR1 are associated with human atherosclerotic lesion vulnerability[J]. Thrombosis Research, 2015, 135(6): 1147-1153
- [40] Wang K, Peng B, Lin B. Fractalkine receptor regulates microglial neurotoxicity in an experimental mouse glaucoma model [J]. Glia, 2014, 62(12): 1943-1954
- [41] Huang L Y, Ping C, Xu L X, et al. Fractalkine upregulates inflammation through CX3CR1 and the Jak-Stat pathway in severe acute pancreatitis rat model[J]. Inflammation, 2012, 35(3): 1023-1030
- [42] Yasuda M, Ito T, Oono T, et al. Fractalkine and TGF- β 1 levels reflect the severity of chronic pancreatitis in humans [J]. World Journal of Gastroenterology, 2008, 14(42): 6488-6495
- [43] Masahiko U, Tetsuhide I, Taichi N, et al. ERK pathway and sheddases play an essential role in ethanol-induced CX3CL1 release in pancreatic stellate cells[J]. Laboratory Investigation, 2013, 93(1): 41-53

- books publishing house, 1991: 44
- [22] Nathan Sivin. Traditional Medicine in Contemporary China [J]. Science, Technology, and Medicine in East China (Ann Arbor: Center for Chinese Studies, The University of Michigan, 1987, 5(2): 14
- [23] 姚春鹏. 黄帝内经[M]. 北京: 中华书局, 2012: 90
Yao Chun-peng. Huang di nei jing [M]. Beijing: zhong hua press, 2012: 90
- [24] 徐灵胎. 徐灵胎医学全集[M]. 台北: 五洲出版社, 1990: 130-131
Xu Ling-tai. Xu LingTai medicine complete [M]. Taipei: WuZhou press, 1990: 130-131
- [25] 潘新丽. 论传统医患伦理的现代价值 [J]. 山西师大学报, 2011, 38 (4): 7-11
Pan Xin-li. Theory of the modern value of traditional medical ethics [J]. Journal of ShanXi normal university, 2011, 38 (4): 7-11
- [26] 张金凤, 胡文华, 张永利, 等. 沟通是化解医患信任危机的有效方法[J]. 中国医学伦理学, 2013, 6(3): 295
Zhang Jin-feng, Hu Wen-hua, Zhang Yong-li, et al. Communication is an effective method of solving the doctor-patient trust crisis [J]. Journal of medical ethics in China, 2013, 6(3): 295
- [27] 戴晓婧, 谢峻, 王琳, 等. 我国医患沟通的不良表现及对策[J]. 解放军医院管理, 2009, (7): 680-682
Dai Xiao-jing, Xie Jun, Wang Lin, et al. The poor performance of doctor-patient communication in our country and the countermeasures [J]. Journal of the people's liberation army hospital management, 2009, (7): 680-682
- [28] 刘丽. 中医医患会谈对医患关系的影响研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(24): 3663
Liu Li. Research on influence of doctor-patient conversation on doctor-patient relationship; Journal of Qiqihar University of Medicine [J]. Journal of Qiqihar University of Medicine, 2014, 35(24): 3663
- [29] 喻嘉言. 医门法律[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1983: 7
Yu Jia-yan. Medical law [M]. Shanghai: Shanghai science and technology publishing house, 1983: 7
- [30] 刘月树. 我国医患信任问题探析: 因由与重建[J]. 南京医科大学学报(社科), 2012, 8(4): 282-285
Liu Yue-shu. The problem of doctor-patient trust analysis: reason and reconstruction [J]. Journal of NanJing medical university (social sciences), 2012, 8(4): 282-285
- (上接第 2577 页)
- [44] Huang L Y, Chen P, Ling Xiao X U, et al. Fractalkine as a marker for assessment of severe acute pancreatitis [J]. Journal of Digestive Diseases, 2012, 13(4): 225-231
- [45] Huang L, Ma J, Tang Y, et al. siRNA-based targeting of fractalkine overexpression suppresses inflammation development in a severe acute pancreatitis rat model [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2012, 30(3): 514-520
- [46] Masahiko U, Tetsuhide I, Taichi N, et al. Pancreatic Stellate Cells and CX3CR1: Occurrence in Normal Pancreas and Acute and Chronic Pancreatitis and Effect of Their Activation by a CX3CR1 Agonist[J]. Pancreas, 2014, 43(5): 708-719
- [47] Yu J, Li M Z, Yan D, et al. SDF-1/CXCR4-mediated migration of transplanted bone marrow stromal cells toward areas of heart myocardial infarction through activation of PI3K/Akt [J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2010, 55(5): 496-505
- [48] Theiss H D, Vallaster M, Rischpler C, et al. Dual stem cell therapy after myocardial infarction acts specifically by enhanced homing via the SDF-1/CXCR4 axis[J]. Stem Cell Research, 2011, 7(3): 244-255
- [49] Kyung Hee J, Song S U, Taghjee Y, et al. Human Bone Marrow-Derived Clonal Mesenchymal Stem Cells Inhibit Inflammation and Reduce Acute Pancreatitis in Rats [J]. Gastroenterology, 2011, 140(3): 998-1008
- [50] Tu X H, Song J X, Xue X J, et al. Role of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rat model of severe acute pancreatitis [J]. World Journal of Gastroenterology, 2012, 18(18): 2270-2279
- [51] Gong J, Meng H B, Hua J, et al. The SDF-1/CXCR4 axis regulates migration of transplanted bone marrow mesenchymal stem cells towards the pancreas in rats with acute pancreatitis [J]. Molecular Medicine Reports, 2014, 9(5): 1575-1582
- [52] Romagnani P. Of mice and men: the riddle of tubular regeneration[J]. J Pathol, 2013, 229(5): 641-644
- [53] Daohai Q, Jian G, Zhigang H, et al. Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Repair Necrotic Pancreatic Tissue and Promote Angiogenesis by Secreting Cellular Growth Factors Involved in the SDF-1 α /CXCR4 Axis in Rats [J]. Stem Cells International, 2015, 2015(6): 853-856