doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.02.027

清胰利胆颗粒联合床旁 CRRT 疗法对 SAP 患者炎性因子、免疫功能及外周血 Foxp3、RORγt mRNA 表达的影响 *

李 芳[1] 曹艳敏[2] 安朋朋[1] 姜文霞[1] 李冬梅[3△]

（1 青岛市中医医院 / 青岛市海慈医疗集团急诊内科 山东 青岛 266033；
2 青岛市中医医院 / 青岛市海慈医疗集团消化内科 山东 青岛 266033；
3 青岛市中医医院 / 青岛市海慈医疗集团医技科 山东 青岛 266033）

摘要 目的：探讨清胰利胆颗粒联合床旁连续性肾脏替代治疗（CRRT）对重症急性胰腺炎（SAP）患者炎性因子、免疫功能及外周血叉状头 / 翅膀状螺旋转录因子（Foxp3）、维甲酸相关孤独受体 γt（RORγt）mRNA 表达的影响。**方法：**选取 2017 年 3 月 ~2019 年 12 月期间我院收治的 SAP 患者 80 例，根据随机数字表法分为对照组（n=40）和研究组（n=40），对照组患者予以床旁 CRRT 疗法治疗，研究组在对照组的基础上联合清胰利胆颗粒治疗，比较两组疗效、炎性因子、免疫功能、外周血 Foxp3、RORγt mRNA 相对表达量及不良反应。**结果：**研究组治疗后临床总有效率为 87.50%（35/40），高于对照组患者的 70.00%（28/40）（*P*<0.05）。研究组治疗后免疫球蛋白 G（IgG）、免疫球蛋白 A（IgA）、免疫球蛋白 M（IgM）、Foxp3 mRNA 相对表达量较治疗前升高，且高于对照组（*P*<0.05）。两组治疗后白介素 -6（IL-6）、白介素 -8（IL-8）、肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）、RORγt mRNA 相对表达量较治疗前降低，且研究组低于对照组（*P*<0.05）。两组在治疗过程中均未出现严重不良反应。**结论：**清胰利胆颗粒联合床旁 CRRT 疗法治疗 SAP，疗效显著，可有效改善患者炎性因子、免疫功能，其主要作用机制可能与外周血 Foxp3、RORγt mRNA 相对表达量有关。

关键词：清胰利胆颗粒；连续性肾脏替代治疗；重症急性胰腺炎；炎性因子；免疫功能；叉状头 / 翅膀状螺旋转录因子；维甲酸相关孤独受体 γt

中图分类号：R576；R459.5 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2021）02-325-04

Effect of Qingyilidan Granule Combined with Bedside CRRT on Inflammatory Factors, Immune Function and the Expression of Foxp3 and RoR γt mRNA in Peripheral Blood of Patients with Severe Acute Pancreatitis*

LI Fang[1], CAO Yan-min[2], AN Peng-peng[1], JIANG Wen-xia[1], LI Dong-mei[3△]

(1 Department of Emergency Medicine, Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital (Qingdao Haici Medical Group), Qingdao, Shandong, 266033, China;
2 Department of Gastroenterology Medicine, Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital (Qingdao Haici Medical Group), Qingdao, Shandong, 266033, China;
3 Department of Medical Technology, Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital (Qingdao Haici Medical Group), Qingdao, Shandong, 266033, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of qingyilidan granule combined with continuous renal replacement therapy (CRRT) on inflammatory factors, immune function and the relative expression of forked head/wing spiral transcription factor (Foxp3) and retinoic acid related lone receptor γt (ROR γT) mRNA in patients with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods:** 80 SAP patients who were admitted to our hospital from March 2017 to December 2019 were selected, they were randomly divided into two groups: control group (n=40) and study group (n=40). Patients in the control group were treated with CRRT beside the bed. The study group was treated with Qingyi Lidan Granule on the basis of the control group. The efficacy, inflammatory factors, immune function, The relative expression of mRNA Foxp3, ror γt and adverse reactions of the two groups were compared. **Results:** The total clinical effective rate was 87.50% (35/40) in the study group, which was higher than 70.00% (28/40) in the control group (*P*<0.05). The relative expression of immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin A (IGA), immunoglobulin M (IgM), Foxp3 mRNA in the study group was higher than that in the control group (*P*<0.05). The relative expressions of Interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor -α (TNF-α) and ror γt mRNA in the two groups were lower than those in the control group (*P*<0.05). There were no adverse reactions in the two groups. **Conclusion:** Qingyilidan granule combined with bedside CRRT can effectively improve the inflammatory factors and immune function of pa-

* 基金项目：国家科技支撑计划项目（2016BAI0B01-0479）；山东省重点研发计划项目（2016ZDJS07A11）
作者简介：李芳（1982-），女，本科，主治医师，研究方向：急危重症中西医结合治疗，E-mail: lwlf913@163.com
△ 通讯作者：李冬梅（1982-），女，本科，主治医师，研究方向：急性胰腺炎影像诊断及病理分析，E-mail: lidongmeiqd@163.com
（收稿日期：2020-05-20 接受日期：2020-06-14）

tients with SAP, and its main mechanism may be related to the relative expression of Foxp3 and ror γ t mRNA in peripheral blood.

Key words: Qingyilidan granules; Continuous renal replacement therapy; Severe acute pancreatitis; Inflammatory factors; Immune function; Forked head/wing spiral transcription factor; Retinoic acid related lone receptor γt

Chinese Library Classification(CLC): R576; R459.5 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2021)02-325-04

前言

重症急性胰腺炎(SAP)是指由多种病因引起的胰酶激活,继而导致胰腺局部炎症反应的一类疾病[1,2]。SAP 发病急骤,病死率极高,近年来随着医疗技术的进步,其治愈率有所提高,但总体死亡率仍高达 17%[3,4]。SAP 的治疗方案尚未完全统一,多以阻止疾病进展、抑制胰酶及消化酶分泌、控制机体炎性反应为主[5]。连续性肾脏替代治疗(CRRT)是通过体外循环血液净化技术连续、缓慢清除水分和溶质的一种治疗方式,是危重症抢救中最常用的血液净化技术之一[6,7],但仍有不少患者经 CRRT 治疗后难以达到理想预期,尚需优化治疗。清胰利胆颗粒具有行气解郁、活血止痛、解毒通便的功效,常用于急性胰腺炎(AP)、急性胃炎等疾病的治疗[8]。本研究通过对我院收治的部分 SAP 患者予以清胰利胆颗粒联合床旁 CRRT 疗法,取得了较好的疗效,现整理报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:(1)诊断标准参考《急性胰腺炎诊治指南(2014)》[9],并经影像学等手段确诊;(2)对本次研究使用药物无禁忌症者;(3)具有 CRRT 指征者;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)合并精神障碍,无法正常沟通交流者;(3)合并肝肾功能障碍者;(4)合并凝血功能障碍者;(5)合并免疫缺陷、急慢性感染者;(6)合并恶性肿瘤者。选取 2017 年 3 月~2019 年 12 月期间我院收治的 SAP 患者 80 例,根据随机数字表法分为对照组(n=40)和研究组(n=40),其中对照组女 16 例,男 24 例,年龄 30~59 岁,平均(43.67± 4.29)岁;病程 2~9d,平均(5.64± 0.92)d;体质量指数 21~27 kg/m^2,平均体质量指数(23.59± 0.82)kg/m^2;SAP 诱因:暴饮暴食 11 例,酗酒 10 例,胆道疾病史 9 例,其他 10 例。研究组女 13 例,男 27 例,年龄 33~64 岁,平均(43.92± 5.28)岁;病程 3~9 d,平均(5.82± 1.03)d;体质量指数 22~27 kg/m^2,平均体质量指数(23.82± 0.97)kg/m^2;SAP 诱因:暴饮暴食 13 例,酗酒 11 例,胆道疾病史 10 例,其他 6 例。两组一般资料对比无差异(P>0.05)。

1.2 方法

两组患者入院后均给予胃肠减压、禁食、补液、抑酶、解痉止痛、抗炎、抑酸、维持水电解质平衡等基础治疗,在此基础上,对照组给予床旁 CRRT 治疗,采用购自德国爱德华生命科学公司的 AQUARIUS 血滤机,置换液流速设置为 1-4 L/h,血流量设置为 200-300 mL/min 之间 ,并根据患者具体生化指标调整电解质含量。先给予连续性血液净化,2 d 后若患者病情平稳,则给予日间透析,每次 12 h,连续进行 3 d。研究组患者在对照组的基础上联合清胰利胆颗粒 [抚松县中药有限责任公司,国药准字 Z22022250,规格:袋装 10 g(含糖型);每袋装 4g(无糖型)]治疗,1 袋 / 次,3 次 /d,保留灌肠给药,连续治疗 5 d。血液净化过程中采用肝素抗凝。

1.3 观察指标

(1)记录两组治疗后的临床疗效。总有效率 = 显效率 + 有效率,显效:血淀粉酶恢复至正常水平,患者临床症状、体征消失;有效:血淀粉酶水平降低但未恢复至正常水平,患者临床症状、体征有所改善;无效:血淀粉酶水平未降低,患者临床症状、体征未见明显改善甚至加重[10]。(2)于治疗前后抽取两组清晨空腹静脉血 5 mL,经 3500 r/min,离心 14 min,离心半径 12 cm,分离上清液,置于冰箱(-30℃)中待测。参考苏州吉玛基因股份有限公司生产的试剂盒说明书步骤,采用酶联免疫吸附试验检测炎性因子指标:白介素 -6(IL-6)、白介素 -8(IL-8)、肿瘤坏死因子 -α(TNF-α)。参考浙江夸克生物科技有限公司生产的试剂盒说明书步骤,采用免疫比浊法检测免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)水平。采用实时荧光定量 PCR 扩增法检测叉状头 / 翅膀状螺旋转录因子 (Foxp3) mRNA、维甲酸相关孤独受体 γt(RORγt)mRNA 相对表达量。(3)记录两组治疗期间不良反应状况。

1.4 统计学方法

本研究数据采用 SPSS25.0 软件进行统计分析,计量资料用($\bar{x}$± s)表示,比较应用 t 检验,计数资料以率表示,采用 x^2 检验,P<0.05 表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

研究组治疗后临床总有效率为 87.50%(35/40),高于对照组患者的 70.00%(28/40)(P<0.05),详见表 1。

表 1 两组疗效比较 例(%)

Table 1 Comparison of efficacy between the two groups n(%)

Groups	Markedly effective	Effective	Invalid	Total efficiency
Control group(n=40)	10(25.00)	18(45.00)	12(30.00)	28(70.00)
Study group(n=40)	15(37.50)	20(50.00)	5(12.50)	35(87.50)
x^2				5.000
P				0.025

2.2 两组免疫功能指标比较

两组治疗前 IgG、IgA、IgM 比较无差异（P>0.05）；研究组治疗后 IgG、IgA、IgM 较治疗前升高，且高于对照组（P<0.05）；详见表 2。

表 2 两组免疫功能指标比较（$\bar{x}\pm s$，g/L）

Table 2 Comparison of immune function indexes between the two groups（$\bar{x}\pm s$, g/L）

Groups	IgG		IgA		IgM	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group（n=40）	10.73± 1.51	10.96± 1.61	1.56± 0.76	1.63± 0.58	1.63± 0.59	1.69± 0.64
Study group（n=40）	10.58± 1.47	14.79± 1.42*	1.62± 0.82	2.17± 0.73*	1.69± 0.64	2.14± 0.85*
t	0.450	11.284	0.339	3.663	0.436	2.675
P	0.654	0.000	0.735	0.000	0.664	0.009

Note: compared with before treatment, *P<0.05.

2.3 两组炎性因子水平比较

两组治疗前 IL-6、IL-8、TNF-α 比较无差异（P>0.05）；两组治疗后 IL-6、IL-8、TNF-α 较治疗前降低，且研究组低于对照组（P<0.05）；详见表 3。

表 3 两组炎性因子水平比较（$\bar{x}\pm s$，ng/L）

Table 3 Comparison of inflammatory factors between the two groups（$\bar{x}\pm s$, ng/L）

Groups	IL-6		IL-8		TNF-α	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group（n=40）	22.69± 3.47	16.83± 2.24*	24.83± 3.68	18.27± 2.01*	2.79± 0.24	2.31± 0.21*
Study group（n=40）	22.78± 3.52	10.32± 2.51*	23.94± 3.25	13.02± 2.29*	2.84± 0.26	1.56± 0.19*
t	0.115	12.239	1.146	10.987	0.894	16.750
P	0.909	0.000	0.255	0.000	0.374	0.000

Note: compared with before treatment, *P<0.05.

2.4 两组 Foxp3 mRNA、RORγt mRNA 相对表达量比较

两组治疗前 Foxp3 mRNA、RORγt mRNA 相对表达量比较差异无统计学意义（P>0.05）；两组治疗后 Foxp3 mRNA 相对表达量较治疗前升高，且研究组高于对照组（P<0.05）；RORγt mRNA 相对表达量较治疗前下降，且研究组低于对照组（P<0.05）；详见表 4。

表 4 两组 Foxp3 mRNA、RORγt mRNA 相对表达量比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of Foxp3 mRNA and ror γ t mRNA expression between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

Groups	Foxp3 mRNA relative expression		RORγt mRNA relative expression	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group（n=40）	0.89± 0.12	1.97± 0.22*	1.16± 0.12	0.72± 0.11*
Study group（n=40）	0.86± 0.09	2.65± 0.24*	1.19± 0.15	0.51± 0.09*
t	1.265	13.209	0.988	9.345
P	0.210	0.000	0.316	0.000

Note: compared with before treatment, *P<0.05.

2.5 两组不良反应发生率比较

两组患者在治疗过程中均未出现皮疹、恶心呕吐、头痛、乏力、腹泻等不良反应。

3 讨论

SAP 作为临床常见的急腹症，具有发病急骤、病情进展迅速、致死率高等特点[11]。现临床有关 SAP 的具体发病机制尚不十分明确，现有的观点主要包括 " 氧化应激学说 "" 胰酶自身消化理论 ""Th2 细胞的偏移 " 等，随着研究的深入，不少学者发现 SAP 病情进展的严重程度与血清中炎性因子的浓度具有相关性，并认为 SAP 的发生总体上是炎症发生发展以及免疫功能严重失衡的一个过程[12,13]。因此，寻找清除炎性因子、提高机体免疫功能的有效方案，也是 SAP 治疗研究的热点。CRRT 是临床治疗 SAP 的常用方案之一，可有效发挥纠正电解质紊乱、调节酸碱平衡、清除炎性介质和内毒素的作用，从而阻止疾病进展[14,15]。清胰利胆颗粒具有活血化瘀、疏肝利胆、解毒通便

之效，临床亦常用于 AP 的辅助治疗中[16]。

本次研究结果显示，研究组治疗后临床总有效率高于对照组，提示清胰利胆颗粒联合床旁 CRRT 疗法治疗 SAP，可进一步提高治疗效果。CRRT 以透析为基础，可最大限度的将机体内代谢废物和多余水分清除，维护机体酸碱、水电解质平衡以及血流动力学稳定，改善各脏器功能，进而改善 SAP 患者的预后[17-19]。而清胰利胆颗粒是由大黄、牡蛎、赤芍、姜黄、金银花、延胡索、牡丹皮、柴胡等中药经现代工艺制成的中药制剂，其中大黄泻热通腑，柴胡疏肝解郁，延胡索疏肝理气，金银花疏散退热，牡丹皮及赤芍活血、散瘀、清热，姜黄活血化瘀，牡蛎攻毒散结，诸药合用，共奏通腑攻下、活血化瘀、清热解毒之效[20]。目前研究发现[21-23]，胰腺炎急性期时，IL-6、IL-8、TNF-α 等炎性细胞因子水平显著升高，参与胰腺的炎性损伤过程，因此其可预测胰腺炎炎性反应状态。而 IgA、IgG、IgM 等免疫功能指标水平显著降低，提示机体的免疫功能下降，会促进疾病进展[24]。本研究中两组患者炎性因子、免疫功能指标水平均有所改善，且研究组改善效果更佳。提示清胰利胆颗粒联合床旁 CRRT 疗法治疗 SAP 患者可有效提高机体的免疫功能，减轻患者炎性反应，有利于患者病情的康复。现代药理研究表明[25-27]，牡蛎中含大量糖原，补充糖原可改善机体循环功能，并具有保肝作用，从而能减轻胰腺负担；赤芍含有丰富的苷类化合物，具有抗凝、抗动脉粥样硬化、保护心脏和肝脏、抗炎、提高机体免疫功能等功效；金银花具有良好的抗菌消炎作用。以往研究表明[28-30]，Treg/Th17 的平衡调节在免疫系统疾病中有着重要地位，Treg 可维持机体免疫功能稳定，Th17 具有介导、扩大机体炎症反应的作用，与脓毒症、SAP 等多种疾病的发生密切相关；而 Foxp3 mRNA 相对表达量可有效反映 Treg 细胞水平，Th17 细胞水平则可通过 RORγt mRNA 相对表达量来反映。本研究中治疗后研究组 Foxp3 mRNA 相对表达量高于对照组，RORγt mRNA 则低于对照组。笔者推测清胰利胆颗粒发挥作用的机制可能与外周血 Foxp3、RORγt mRNA 相对表达量有关，但是关于 Foxp3 和 RORγt mRNA 的作用机制还需要后续研究进行深入分析。另两组在治疗过程中均未出现不良反应，表明清胰利胆颗粒联合床旁 CRRT 疗法安全可靠。

综上所述，清胰利胆颗粒联合床旁 CRRT 疗法治疗 SAP，疗效显著，可有效改善患者炎性因子、免疫功能，其主要作用机制可能与外周血 Foxp3、RORγt mRNA 相对表达量有关。

参 考 文献（References）

[1] Shu W, Wan J, Chen J, et al. Initially elevated arterial lactate as an independent predictor of poor outcomes in severe acute pancreatitis[J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 116

[2] Liu DS, Liu L, Gan F, et al. Acute Pancreatitis Complicated by Sheehan's Syndrome: A Case Report and Literature Review [J]. Chin Med Sci J, 2020, 35(1): 95-100

[3] Ignatavicius P, Gulla A, Cernauskis K, et al. How severe is moderately severe acute pancreatitis? Clinical validation of revised 2012 Atlanta Classification[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(43): 7785-7790

[4] 敖万萍, 傅小云, 付豹, 等. 黔北地区 ICU 重症急性胰腺炎流行病学特点及并发症对预后的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24(3): 234-238

[5] Song J, Zhong Y, Lu X, et al. Enteral nutrition provided within 48 hours after admission in severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(34): e11871

[6] Zhu Q, Pan X, Cao Y, et al. Clinical Evaluation of Continuous Renal Replacement Therapy in Combination with Ultrasound-Guided Percutaneous Transhepatic Gallbladder Drainage for Acute Severe Biliary Pancreatitis: a Retrospective Study [J]. Kidney Blood Press Res, 2017, 42(6):1023-1032

[7] Cui HX, Xu JY, Li MQ. Efficacy of continuous renal replacement therapy in the treatment of severe acute pancreatitis associated acute respiratory distress syndrome [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(17): 2523-2526

[8] 邵秉政, 姜琦, 陈林, 等. 清胰利胆颗粒联合异甘草酸镁治疗急性胰腺炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3196-3199

[9] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014)[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(1): 1-4

[10] 吴雪芬, 周建仪, 曾奕云, 等. 黄龙汤对重症急性胰腺炎患者急性胃肠损伤的疗效研究[J]. 中国中医急症, 2020, 29(2): 263-266

[11] Li XY, Pu N, Chen WW, et al. Identification of a novel LPL nonsense variant and further insights into the complex etiology and expression of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis [J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1): 63

[12] Yu S, Yao D, Liang X, et al. Effects of different triglyceride-lowering therapies in patients with hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(4): 2427-2432

[13] Li L, Li YQ, Sun ZW, et al. Qingyi decoction protects against myocardial injuries induced by severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(12): 1317-1328

[14] Zhao WB, Zhu L, Rahman T. Increased serum concentration of apolipoprotein B is associated with an increased risk of reaching renal replacement therapy in patients with diabetic kidney disease [J]. Ren Fail, 2020, 42(1): 323-328

[15] Sapp A, Drahos A, Lashley M, et al. The Impact of Hemodynamic Transesophageal Echocardiography on Acute Kidney Injury Management and Use of Continuous Renal Replacement Therapy in Trauma [J]. Am Surg, 2020, 86(3): 190-194

[16] 王勇, 熊晓炎. 清胰利胆颗粒联合内镜介入治疗急性胆源性胰腺炎疗效及对血清炎性因子的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(16): 1769-1772

[17] Jacobs R, Sablon A, Spapen H. Extracorporeal Carbon Dioxide Removal During Continuous Renal Replacement Therapy as Adjunctive Therapy[J]. Respir Care, 2020, 65(4): 517-524

[18] Medina-Liabres KRP, Kim S. Continuous renal replacement therapy in elderly with acute kidney injury [J]. Korean J Intern Med, 2020, 35(2): 284-294

[19] Aygun F. valuation of continuous renal replacement therapy and risk factors in the pediatric intensive care unit [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2020, 31(1): 53-61

[20] 白俊超. 清胰利胆颗粒联合醋酸奥曲肽治疗重症胰腺 50 例[J]. 中国卫生产业, 2011, 8(24): 41

[21] Chatterjee R, Parab N, Sajjan B, et al. Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, Modified Computed Tomography Severity Index, and Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis Score in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis[J]. Indian J Crit Care Med, 2020, 24(2): 99-103

（下转第 337 页）

Heart Rate Variability in Coronary Artery Disease Patients [J]. Eur Cardiol, 2018, 13(1): 60-61

[17] Szmigielska K, Szmigielska-Kapłon A, Jegier A. The Influence of Comprehensive Cardiac Rehabilitation on Heart Rate Variability Indices after CABG is More Effective than after PCI [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2018, 11(1): 50-57

[18] 李雪仪, 罗利霞, 邝云娟. 门诊随访配合健康教育对急性心肌梗死患者 PCI 术后心理状态及服药依从性的影响 [J]. 齐鲁护理杂志, 2019, 25(23): 131-133

[19] Kim JM, Stewart R, Lee YS, et al. Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2018, 320(4): 350-358

[20] Zhou FZ, Song W, Yin LH, et al. Effects of remote ischemic preconditioning on myocardial injury and endothelial function and prognosis after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21 (20): 4642-4648

[21] Fan Y, Fu X, Wang Y, et al. Effect of Long-Term Administration of Nicorandil on Endothelial Function of the Radial Artery in Patients With Angina Undergoing Transradial Percutaneous Coronary Intervention[J]. Angiology, 2017, 68(7): 633-639

[22] Miyazaki Y, Suwannasom P, Sotomi Y, et al. Single or dual antiplatelet therapy after PCI[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(5): 294-303

[23] Gong N, Gao C, Chen X, et al. Endothelial Function in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis [J]. Horm Metab Res, 2019, 51(11): 691-702

[24] Safi M, Mahjoob MP, Nateghi S, et al. The Assessment of short-term effect of L-Citrulline on endothelial function via FMD to NMD ratio in known CAD patients: A randomized, cross-over clinical trial (Clinical trial number: NCT02638727)[J]. Rom J Intern Med, 2017, 55(1): 23-27

[25] 张晓蕾, 任岩春, 赵永峰, 等. 不良情绪对冠心病患者炎性反应及内皮功能的影响[J]. 中国医药导报, 2018, 15(8): 52-55

[26] Gałecki P, Talarowska M. Inflammatory theory of depression[J]. Psychiatr Pol, 2018, 52(3): 437-447

[27] 马红利, 彭瑜摇, 李超, 等. 可溶性生长刺激表达基因圓蛋白对急性心肌梗死后主要不良心血管事件的预测价值[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2017, 25(4): 186-188

[28] Berwanger O, Santucci EV, de Barros E Silva PGM, et al. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCIRandomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2018, 319(13): 1331-1340

[29] Williams MS, Ziegelstein RC, McCann UD, et al. Platelet Serotonin Signaling in Patients With Cardiovascular Disease and Comorbid Depression[J]. Psychosom Med, 2019, 81(4): 352-362

[30] Acharya T, Agius M. Poor Compliance as a sign of Depression. Why Might an Elderly Man Stop His Medication? [J]. Psychiatr Danub, 2018, 30(Suppl 7): 630-632

（上接第 328 页）

[22] Yasuda H, Horibe M, Sanui M, et al. Etiology and mortality in severe acute pancreatitis: A multicenter study in Japan [J]. Pancreatology, 2020, 20(3): 307-317

[23] Seppänen H, Puolakkainen P. Classification, Severity Assessment, and Prevention of Recurrences in Acute Pancreatitis[J]. Scand J Surg, 2020, 109(1): 53-58

[24] Lin M, Huang J, Chen WC, et al. The Immunomodulatory Effects and Mechanisms of Tim-3 Action in the Early Stage of Mice with Severe Acute Pancreatitis[J]. Iran J Immunol, 2020, 17(1): 52-63

[25] 林洋. 清胰利胆颗粒联合五水头孢唑林钠用于 ERCP 术后并发胰腺炎的疗效观察[J]. 河北医药, 2017, 39(19): 2903-2905, 2909

[26] 贾楠, 何茵, 赵海颖, 等. 清胰利胆颗粒对重症急性胰腺炎患者血清 HMGB1, HSP70, HSP27, IL-8 水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(24): 4650-4652, 4675

[27] 王军. 清胰利胆颗粒联合乌司他丁和生长抑素治疗急性重症胰腺炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1477-1481

[28] Peng R, Zhang L, Zhang ZM, et al. Chest computed tomography semi-quantitative pleural effusion and pulmonary consolidation are early predictors of acute pancreatitis severity[J]. Quant Imaging Med Surg, 2020, 10(2): 451-463

[29] Husu HL, Kuronen JA, Leppäniemi AK, et al. Open necrosectomy in acute pancreatitis-obsolete or still useful? [J]. World J Emerg Surg, 2020, 15(1): 21

[30] Huang Z, Ma X, Jia X, et al. Prevention of Severe Acute Pancreatitis with Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Randomized Controlled Clinical Trial[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(3): 473-480