

红景天对大鼠重症急性胰腺炎的治疗作用及机制研究

李之令 张东 刘江伟 王皓 李瑞 刘永茂 李建英

615000 四川西昌,四川省凉山州第二人民医院普外科(李之令、刘永茂);830000 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐,乌鲁木齐市总医院新疆特殊环境医学重点实验室(李之令、张东、刘江伟、王皓、李瑞、李建英)

通讯作者:刘江伟, Email: lju273@sohu.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.023

【摘要】目的 探讨红景天治疗重症急性胰腺炎(SAP)大鼠的作用及机制。**方法** 将 72 只健康 SD 大鼠按随机数字表法分为对照组、SAP 模型组、红景天干预组,每组 24 只。采用胰头夹闭法复制 SAP 模型;对照组开腹仅翻动胰腺 3 次然后关腹。对照组和 SAP 模型组给予 10 mL/kg 0.9% 生理盐水(NS)腹腔注射,红景天干预组腹腔注射 10 mL/kg 的红景天注射液。于制模后 12、24、36 h 随机取 8 只大鼠检测各组血淀粉酶、脂肪酶水平;用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清白细胞介素(IL-1 β 、IL-6 和 IL-10)含量,再取胰腺组织行病理组织学观察,用间羟胺法检测大鼠胰腺组织超氧化物歧化酶(SOD)含量,用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测大鼠胰腺组织诱导型一氧化氮合酶(iNOS)mRNA 表达水平。**结果** SAP 模型组血淀粉酶、脂肪酶、IL-1 β 、IL-6、IL-10 水平及胰腺组织 iNOS mRNA 表达水平均显著高于对照组,而 SOD 水平较对照组明显降低,以制模后 36 h 变化更显著[血淀粉酶(U/L):4 155.0 $\pm$ 240.1 比 917.4 $\pm$ 44.0,脂肪酶(U/L):401.0 $\pm$ 20.4 比 66.7 $\pm$ 7.2, SOD(U/mg):37.0 $\pm$ 5.6 比 79.7 $\pm$ 6.7, IL-1 β (ng/L):469.4 $\pm$ 27.5 比 51.0 $\pm$ 6.0, IL-6(ng/L):467.4 $\pm$ 28.2 比 58.0 $\pm$ 6.0, IL-10(ng/L):242.6 $\pm$ 18.9 比 81.0 $\pm$ 6.0, iNOS mRNA($\times 10^2$):88.5 $\pm$ 11.4 比 0];红景天干预组血淀粉酶、脂肪酶和 IL-1 β 、IL-6、iNOS mRNA 水平较 SAP 模型组显著降低,而 IL-10 与 SOD 较 SAP 模型组明显升高,以制模后 36 h 变化更显著,红景天干预组血淀粉酶(U/L)为 3 656.8 $\pm$ 162.4,血脂肪酶(U/L)为 360.8 $\pm$ 16.9, SOD(U/mg)为 46.8 $\pm$ 5.8, IL-1 β (ng/L)为 357.6 $\pm$ 24.1, IL-6(ng/L)为 356.9 $\pm$ 23.5, IL-10(ng/L)为 372.6 $\pm$ 21.4, iNOS mRNA($\times 10^2$)为 61.2 $\pm$ 9.8,红景天干预组与模型组比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。对照组各时间点胰腺组织无异常;SAP 模型组可见胰腺组织轻度肿胀,胰腺血管扩张;红景天干预组较 SAP 模型组胰腺损伤减轻。光镜下可见对照组胰腺组织结构无异常,SAP 模型组胰腺间质水肿和大量炎性细胞浸润,胰腺泡细胞呈空泡样变和局灶性坏死,胰周脂肪组织坏死,部分腺泡细胞溶解,只剩下残留解体细胞。而红景天干预组见胰腺仍充血肿胀,但间质中炎性细胞明显减少,仅有点状出血坏死。**结论** 红景天对 SAP 大鼠有较好的治疗作用,主要与抑制大鼠胰腺组织促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 水平,促进抗炎因子 IL-10 表达,阻止抗氧化酶 SOD 的下降,下调 iNOS 的 mRNA 表达,减少氧自由基的生成及一氧化氮(NO)对胰腺细胞的损害和提高胰腺的耐缺氧能力有关。

【关键词】 胰腺炎,急性,重症; 超氧化物歧化酶; 白细胞介素; 诱导型一氧化氮合酶; 红景天

基金项目: 中国博士后科学基金(20100481517)

An investigation on mechanisms and therapeutic effects of rhodiola on severe acute pancreatitis in rats

Li Zhiling, Zhang Dong, Liu Jiangwei, Wang Hao, Li Rui, Liu Yongmao, Li Jianying

Department of General surgery, Second People's Hospital of Liangshan Prefecture, Xichang 615000, Sichuan, China

(Li ZL, Liu YM); The Key Laboratory of the Special Environment Medicine of Xinjiang, Urumqi General Hospital, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China (Li ZL, Zhang D, Liu JW, Wang H, Li R, Li JY)

Corresponding author: Liu Jiangwei, Email: lju273@sohu.com

【Abstract】Objective To explore the therapeutic effects of rhodiola on severe acute pancreatitis (SAP) in rats and its mechanisms. **Methods** A total of 72 healthy Sprague-Dawley (SD) rats were divided into a control group, SAP model group, and a rhodiola-treated group (RTO group) by random number table, 24 rats in each group. The SAP model was replicated by the method of pancreatic head clamping. The pancreas was flipped only 3 times and then the abdomen was closed in the control group. The rats in control and SAP model groups were peritoneally injected with 10 mL/kg 0.9% normal saline after modeling in the latter group, while the rats in the RTO group were peritoneally injected with 10 mL/kg rhodiola injection. Eight rats were randomly selected from each group at 12, 24, and 36 hours after modeling to detect levels of serum amylase and lipase; serum levels of interleukin (IL-1 β , IL-6 and IL-10) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pathological changes of the pancreas were observed under light microscope, the superoxide dismutase (SOD) content of pancreas was detected by xanthine oxidase method. The expression level of inducible nitric oxide synthase (iNOS) mRNA in the rat pancreatic tissue was detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** Compared with the control group, the serum levels of amylase, lipase, IL-1 β , IL-6, IL-10, and the iNOS mRNA expression in pancreatic tissue were significantly higher in the SAP model group ($P < 0.05$), the SOD level was obviously decreased in the SAP model group compared with that in control group, and the degree of change at 36 hours after modeling was more significant [the serum amylase (U/L): 4 155.0 $\pm$ 240.1 vs. 917.4 $\pm$ 44.0, the lipase (U/L): 401.0 $\pm$ 20.4 vs. 66.7 $\pm$ 7.2, the SOD (U/mg): 37.0 $\pm$ 5.6 vs. 79.7 $\pm$ 6.7, the IL-1 β (ng/L):

469.4 ± 27.5 vs. 51.0 ± 6.0, the IL-6 (ng/L): 467.4 ± 28.2 vs. 58.0 ± 6.0, the IL-10 (ng/L): 242.6 ± 18.9 vs. 81.0 ± 6.0, the iNOS mRNA ($\times 10^3$): 88.5 ± 11.4 vs. 0]. Compared with the SAP model group, the levels of amylase, lipase, IL-1 β , IL-6, and iNOS mRNA were significantly lower, but SOD and IL-10 levels were significantly higher in the RTO group, and the degrees of change at 36 hours after modeling were more significant [the serum amylase (U/L) was 3 656.8 ± 162.4, the lipase (U/L) was 360.8 ± 16.9, the SOD (U/mg) was 46.8 ± 5.8, the IL-1 β (ng/L) was 357.6 ± 24.1, the IL-6 (ng/L) was 356.9 ± 23.5, IL-10 (ng/L) was 372.6 ± 21.4, iNOS mRNA ($\times 10^3$) was 61.2 ± 9.8, all $P < 0.05$]. At each time point, the pancreatic tissues were not of any abnormal changes in the control group; in the SAP model group, the mild swelling of pancreatic tissue and slight blood vessel dilatation could be seen. The morphological damage of pancreas in the RTO group was milder than that in the SAP model group. Under light microscope, there were no abnormal changes in pancreatic tissue in the control group, while in the SAP model group, the pancreatic pathologic changes included interstitial edema with a large amount of inflammatory cell infiltration, acinar cells representing vacuole-like changes, focal necrosis, fat necrosis at the periphery of pancreas, some of the alveolar cells being dissolved, leaving only the remaining disintegrating cells. In the RTO group, the pancreas was still hyperemic and swelling, but interstitial inflammatory cells were significantly less than those in the SAP model group, only could petechial hemorrhage and spotty necrosis be seen. **Conclusions** Rhodiola has relatively good therapeutic effect on SAP in rats, which might be related mainly to its actions of inhibiting the levels of IL-1 β , IL-6 to promote inflammation, stimulating the expression of anti-inflammatory factor IL-10, preventing the decrease of anti-oxidation enzyme SOD, down-regulating iNOS mRNA expression, reducing the generation of oxygen free radicals and NO damage to pancreatic cells, and improving the pancreas capability of hypoxia tolerance.

【Key words】 Severe acute pancreatitis; Superoxide dismutase; Interleukin; Inducible nitric oxide synthase; Rhodiola

文献记载红景天具有益气活血、通络平喘的功效。现代药理学研究表明,红景天具有抗缺氧^[1]、抗氧化^[2]、抗炎^[3-5]、提高免疫力^[6]等的作用。氧化应激反应在重症急性胰腺炎(SAP)中起到了重要作用^[7]。诱导型一氧化氮合酶(iNOS)是一种重要的促炎性酶,在多种损伤因素共同作用下激活时对胰腺有损伤作用。SAP病情进展快,病死率较高。中药对多种疾病有很好的防治作用,随着研究的不断深入,新的治疗作用也不断被发现。但红景天对SAP的治疗作用还未得到很好的探索,因此,本研究观察红景天对SAP胰腺组织iNOS mRNA表达及超氧化物歧化酶(SOD)、白细胞介素(IL-1 β 、IL-6、IL-10)的影响,探讨红景天对SAP的治疗效果及机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组: 72只SPF级SD大鼠,体重(320 ± 25)g,动物合格证号:新医动字SYXK(新)2003_0001。按随机数字表法分为对照组、SAP模型组、红景天干预组,每组24只,每组又设12、24、36h 3个时间点。

1.2 模型复制及处理: 腹腔注射戊巴比妥麻醉大鼠,采用胰头夹闭法复制SAP动物模型^[8];对照组开腹仅翻动胰腺3次然后关腹。制模后,对照组和SAP模型组腹腔注射10 mL/kg 0.9%生理盐水,红景天干预组腹腔注射10 mL/kg的红景天注射液。

1.3 伦理学: 本实验中动物的处置方法符合动物伦理学标准。

1.4 标测指标及方法: 于制模后12、24、36h观察大鼠腹腔内各器官的大体情况。

1.4.1 血淀粉酶、脂肪酶水平测定: 取下腔静脉血3 mL置于促凝管中,检测血淀粉酶、脂肪酶水平。

1.4.2 胰腺组织SOD含量测定: 取0.1 g胰腺组织制成10%的匀浆液,采用羟胺法测定SOD水平,操作严格试剂盒说明进行。

1.4.3 IL含量的检测: 取下腔静脉血3 mL,低温离心10 min后取血清,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测IL-1 β 、IL-6、IL-10水平。

1.4.4 胰腺组织病理学观察: 取胰腺组织用10%甲醛磷酸盐缓冲液(PBS)固定,石蜡包埋、切片后行苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察其病理学变化。

1.4.5 反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测胰腺组织iNOS mRNA表达水平: 取胰腺组织,按TRIzol提取RNA,反转录合成cDNA。再取待测样品的cDNA按说明书配制成总体积为20 μ L的RT-PCR反应体系。PCR引物由上海生工生物工程有限公司合成。 β -肌动蛋白(β -actin)反应条件:95 $^{\circ}$ C、3 min, 95 $^{\circ}$ C、10 s, 60 $^{\circ}$ C、30 s, 40循环; 65 $^{\circ}$ C、10 s, 61循环。iNOS反应条件:95 $^{\circ}$ C、3 min, 95 $^{\circ}$ C、10 s, 56 $^{\circ}$ C、30 s, 40循环; 65 $^{\circ}$ C、10 s, 61循环。取PCR产物经2%琼脂糖凝胶电泳回收后分别稀释成8个浓度梯度制作DNA标准曲线,各样本的iNOS mRNA直接由机器测定。iNOS mRNA的相对表达量以iNOS mRNA与 β -actin的比值表示。

1.5 统计学处理: 使用SPSS 17.0统计软件处理数据,正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组比较采用LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清淀粉酶、脂肪酶和胰腺组织 SOD 水平比较(表 1): 对照组各时间点血清淀粉酶、脂肪酶和胰腺组织 SOD 均无明显变化, SAP 模型组血清淀粉酶、脂肪酶均较对照组明显升高, 而 SOD 水平较对照组明显下降(均 $P<0.01$)。各时间点红景天干预组血清淀粉酶、脂肪酶水平较 SAP 模型组明显降低, SOD 水平较 SAP 模型组明显升高(均 $P<0.05$)。

表 1 3 组大鼠血清淀粉酶、脂肪酶与肺组织 SOD 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	动物数 (只)	血清淀粉酶 (U/L)	血清脂肪酶 (U/L)	胰腺组织 SOD (U/mg)
对照组	制模后 12 h	8	915.1 ± 39.5	65.0 ± 6.7	81.2 ± 5.8
	制模后 24 h	8	900.3 ± 46.7	63.8 ± 6.4	77.9 ± 5.0
	制模后 36 h	8	917.4 ± 44.0	66.7 ± 7.2	79.7 ± 6.7
SAP 模型组	制模后 12 h	8	2 027.2 ± 117.8 ^a	313.2 ± 13.8 ^a	56.5 ± 7.3 ^a
	制模后 24 h	8	3 658.7 ± 173.7 ^a	366.0 ± 18.6 ^a	47.2 ± 5.7 ^a
	制模后 36 h	8	4 155.0 ± 240.1 ^a	401.0 ± 20.4 ^a	37.0 ± 5.6 ^a
红景天干预组	制模后 12 h	8	1 575.0 ± 72.6 ^b	289.5 ± 12.2 ^b	65.6 ± 7.7 ^b
	制模后 24 h	8	3 313.7 ± 137.6 ^b	335.7 ± 19.2 ^b	56.8 ± 7.8 ^b
	制模后 36 h	8	3 656.8 ± 162.4 ^b	360.8 ± 16.9 ^b	46.8 ± 5.8 ^b

注: 与对照组比较, ^a $P<0.01$; 与 SAP 模型组比较, ^b $P<0.05$

2.2 3 组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-10 含量比较(表 2): SAP 模型组 IL-1 β 、IL-6、IL-10 含量均较对照组明显升高(均 $P<0.01$); 红景天干预组 IL-1 β 、IL-6 含量均较 SAP 模型组明显下降, 而 IL-10 含量均较 SAP 模型组明显升高(均 $P<0.05$)。

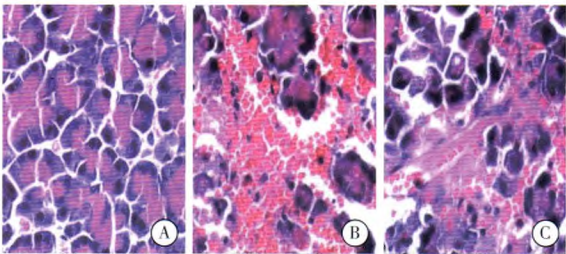
表 2 3 组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-10 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	动物数 (只)	IL-1 β (ng/L)	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)
对照组	制模后 12 h	8	51.6 ± 6.3	61.6 ± 6.5	79.9 ± 5.7
	制模后 24 h	8	52.7 ± 6.1	60.4 ± 6.1	84.3 ± 7.1
	制模后 36 h	8	51.0 ± 6.0	58.0 ± 6.0	81.0 ± 6.0
SAP 模型组	制模后 12 h	8	352.1 ± 35.5 ^a	343.1 ± 23.5 ^a	140.3 ± 14.3 ^a
	制模后 24 h	8	402.2 ± 33.1 ^a	419.2 ± 27.4 ^a	201.0 ± 15.4 ^a
	制模后 36 h	8	469.4 ± 27.5 ^a	467.4 ± 28.2 ^a	242.6 ± 18.9 ^a
红景天干预组	制模后 12 h	8	219.1 ± 37.5 ^b	238.4 ± 24.0 ^b	257.3 ± 21.1 ^b
	制模后 24 h	8	303.3 ± 27.9 ^b	341.9 ± 29.6 ^b	334.5 ± 17.8 ^b
	制模后 36 h	8	357.6 ± 24.1 ^b	356.9 ± 23.5 ^b	372.6 ± 21.4 ^b

注: 与对照组比较, ^a $P<0.01$; 与 SAP 模型组比较, ^b $P<0.05$

2.3 胰腺外观及病理学观察(图 1): 对照组胰腺组织无异常。SAP 模型组可见胰腺组织轻度肿胀, 胰腺血管扩张。制模后 12 h 不但见腹腔有血性渗出, 还可见胰腺组织出血、坏死; 制模后 24 h 可见皂化斑形成, 以胰尾部明显。红景天干预组胰腺损伤较 SAP 模型组减轻, 胰腺组织出血坏死程度较 SAP 模型组减轻。胰体尾部出现几处点状皂化斑, 腹腔血性渗出较 SAP 模型组少。光镜下可见, 对照组胰腺

组织结构无异常, SAP 模型组胰腺间质水肿和大量炎性细胞浸润, 胰腺泡细胞呈空泡样变和局灶性坏死, 胰周脂肪组织坏死。部分腺泡细胞溶解, 只剩下残留解体细胞。而红景天干预组可见胰腺仍充血肿胀, 但间质中炎性细胞明显减少, 仅有点状出血坏死。



注: A 为对照组; B 为 SAP 模型组; C 为红景天干预组

图 1 制模后 24 h 3 组大鼠胰腺组织病理变化 (HE 染色 高倍放大)

2.4 3 组胰腺组织 iNOS mRNA 表达水平比较(表 3): 对照组胰腺组织中未检测出 iNOS mRNA 表达, 而 SAP 模型组胰腺组织 iNOS mRNA 相对表达量均较对照组明显升高, 但红景天干预组较 SAP 模型组明显降低(均 $P<0.05$)。

表 3 3 组大鼠胰腺组织 iNOS mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	iNOS mRNA ($\times 10^2$)		
		制模后 12 h	制模后 24 h	制模后 36 h
对照组	24	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
SAP 模型组	24	41.0 ± 5.4 ^a	59.5 ± 8.6 ^a	88.5 ± 11.4 ^a
红景天干预组	24	26.1 ± 4.8 ^b	41.2 ± 7.1 ^b	61.2 ± 9.8 ^b

注: 与对照组比较, ^a $P<0.01$; 与 SAP 模型组比较, ^b $P<0.05$

3 讨论

微循环障碍、一氧化氮(NO)的大量产生对胰腺损伤起到重要作用^[9], NOS 是 NO 生成的主要限速酶, 可调控 NO 的产生。红景天的活血化瘀作用可改善胰腺微循环障碍及胰腺组织缺氧程度, 减少氧自由基产生达到治疗 SAP 的作用, 其治疗机制如下。

红景天可以抑制胰蛋白酶原及脂肪酶的进一步激活, 阻止胰腺炎的发展。大鼠胰腺和脂肪组织内含有较多的脂肪酶, 在 SAP 的发展中起到重要作用^[10]。SAP 时, 脂肪酶被异常激活后生成大量异常的脂类代谢产物, 其不但可以破坏胰腺细胞膜, 还能使线粒体的氧化磷酸化脱耦联, 导致胰腺细胞功能发生障碍, 血清淀粉酶、脂肪酶进一步释放进入血液。胰蛋白酶在降解血浆蛋白的过程中释放多肽, 导致胰腺毛细血管通透性增加, 进一步加重胰腺功能的损伤。高浓度的胰蛋白酶还可使机体出现高凝状态, 血液循环障碍进一步加重胰腺功能损伤, 活化了

胰蛋白酶大量聚集可以诱发和加重胰腺炎。本研究显示,红景天干预组血淀粉酶及脂肪酶的升高程度不及 SAP 模型组明显,胰腺坏死程度也较 SAP 模型组减轻。因此,推测红景天可能通过抑制胰蛋白酶原及脂肪酶的激活,对胰腺起到很好的保护作用。

红景天的耐缺氧及抗氧化作用主要通过抑制 NOS 的活性来实现^[11]。当 SAP 发生时,也可导致急性肺损伤的发生^[12]。肺泡交换能力下降,二氧化碳在体内蓄积,机体出现酸中毒。机体有氧化代谢途径受阻,引起细胞内的 Ca^{2+} 浓度上升, iNOS 被激活导致过量的 NO 生成^[13]。NO 过量生成可进一步引起脂质过氧化使细胞膜及线粒体的结构和功能受到损伤^[14];线粒体功能异常,氧化呼吸链受损,进而影响氧化磷酸化过程,减少 ATP 生成,诱发缺血级联反应及细胞凋亡与坏死。胰腺的微血管被高浓度 NO 强烈舒张,微小血管内皮间隙增宽,血管通透性增大,腹腔出现大量血性渗液。而且机体在出现血流动力学变化前常出现器官的低灌注损伤^[15],因此胰腺腺泡出现充血水肿、坏死及钙化灶。现代研究证明,红景天提取液中含有铜-锌-SOD 与锰-SOD,具有很好的清除氧自由基的能力^[16]。本研究显示,红景天干预组 SOD 含量较 SAP 模型组明显增加,清除了部分氧自由基。细胞内氧自由基含量减少,阻止 iNOS 的激活, iNOS mRNA 的表达明显下降,抑制了大量 NO 生成对胰腺的破坏作用。故采用红景天治疗后胰腺功能得到了很好的保护。

红景天具有免疫调节功能^[17-19]。当 SAP 发生时,内毒素、氧自由基、组织坏死因子等可以刺激机体释放单核/巨噬细胞,粒细胞被激活,进一步与内皮细胞黏附刺激吞噬细胞。吞噬细胞激活后又可以释放出氧自由基、蛋白酶和水解酶。大量炎性介质的活化和氧自由基产生可以起协同作用造成胰腺细胞膜的损伤,而且大量活化了的炎性细胞黏附在胰腺血管内皮上导致胰腺毛细血管壁的严重受损。加之机体的低血容量加重了胰腺血容量灌注不足,进一步加重胰腺损伤^[20]。本研究显示,红景天治疗组 IL-1 β 、IL-6 水平较 SAP 模型组明显下降, IL-10 较 SAP 模型组明显升高,进一步证实了红景天的免疫调节功能。IL-10 水平升高,不仅可直接抑制炎症因子的生成,还可诱导合成促炎性因子拮抗剂来增强对促炎性因子的对抗作用^[21],使早期促炎和抗炎反应趋于平衡,减轻炎症反应,对胰腺本身及远隔器官起到保护作用^[22]。

综上所述,本研究发现红景天可通过降低 IL-1 β 、

IL-6 和增加 IL-10 水平;下调 iNOS mRNA 表达,抑制过量 NO 及氧自由基产生,达到保护胰腺的作用。其机制需进一步研究加以证实。

参考文献

- [1] 杨生岳,谢新民,冯恩志,等.缺氧和营养不良对大鼠膈肌功能肌电图的影响及复方红景天对膈肌功能保护作用的观察[J].中华危重病急救医学,1999,11(11):659-661.
- [2] 刘江正,海春旭,梁欣.红景天醇提取物对乙醇诱导 QZG 细胞氧化损伤的保护作用[J].癌变·畸变·突变,2011,23(2):81-86.
- [3] Kędzia B, Furmanowa M, Krajewska-Patan A, et al. Badania nad toksycznością oraz działaniem adaptogennym i przeciwdrobnoustrojowym wyciągów otrzymanych z podziemnych części wybranych gatunków *Rhodiola* L [J]. Herba Polonica, 2016, 52(3): 105-106.
- [4] Okulicz-Kozaryn I, Mikołajczak PŁ, Siekierowska A, et al. Ocena działania przeciwzapalnego wyciągów *rhodiola kirilowii* (Regel) Maxim i *rhodiola rosea* L [J]. Herba Polonica, 2006, 52(3): 56-57.
- [5] 何亚雄,樊光辉,邹佳妮,等.红景天对急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗后血清肿瘤坏死因子- α 的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2012,19(4):203-205.
- [6] 郑玲,伍建容,谷焰,等.红景天对肿瘤患者免疫功能调节的临床观察[J].四川中医,2008,26(9):47-49.
- [7] Yu JH, Kim H. Oxidative stress and inflammatory signaling in cerulein pancreatitis [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(46): 17324-17329.
- [8] 李之令,张东,刘江伟,等.胰头夹闭法致大鼠重症急性胰腺炎相关性肾损伤动物模型的建立[J].中国急救医学,2014,34(3):251-254.
- [9] 张莹,石承先,李玉祥,等.丹参对重症急性胰腺炎大鼠诱导型一氧化氮合成酶 mRNA 的表达与器官损伤的影响[J].中国中西医结合杂志,2005,25(11):1012-1015.
- [10] Patel K, Trivedi RN, Durgampudi C, et al. Lipolysis of visceral adipocyte triglyceride by pancreatic lipases converts mild acute pancreatitis to severe pancreatitis independent of necrosis and inflammation [J]. Am J Pathol, 2015, 185(3): 808-819.
- [11] Polyarchou C, Papadimitriou E. Antioxidants inhibit angiogenesis in vivo through down-regulation of nitric oxide synthase expression and activity [J]. Free Radic Res, 2004, 38(5): 501-508.
- [12] 邵萍,李学莉,朱金源,等.中药火把花根对油酸致急性肺损伤大鼠气道紧密连接蛋白表达的影响[J].中华危重病急救医学,2016,28(6):523-527.
- [13] Song B, Huang G, Xiong Y, et al. Inhibitory effects of salidroside on nitric oxide and prostaglandin E_2 production in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages [J]. J Med Food, 2013, 16(11): 997-1003.
- [14] Kozhukhar AV, Yasinska IM, Sumbayev VV. Nitric oxide inhibits HIF-1 α protein accumulation under hypoxic conditions: implication of 2-oxoglutarate and iron [J]. Biochimie, 2006, 88(5): 411-418.
- [15] 王涛,夏永富,郝东,等.乳酸在脓毒性休克早期诊断及目标导向治疗中的意义[J].中华危重病急救医学,2014,26(1):51-55.
- [16] 李之令,张东,刘江伟,等.红景天对大鼠重症急性胰腺炎相关性肾损伤肾脏 iNOS mRNA 表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2015,35(6):730-734.
- [17] Radomska-Leśniewska DM, Skopiński P, Bałan BJ, et al. Angiomodulatory properties of *Rhodiola* spp. and other natural antioxidants [J]. Cent Eur J Immunol, 2015, 40(2): 249-262.
- [18] Guan S, He J, Guo W, et al. Adjuvant effects of salidroside from *Rhodiola rosea* L. on the immune responses to ovalbumin in mice [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2011, 33(4): 738-743.
- [19] Lin SS, Chin LW, Chao PC, et al. In vivo Th1 and Th2 cytokine modulation effects of *Rhodiola rosea* standardised solution and its major constituent, salidroside [J]. Phytother Res, 2011, 25(11): 1604-1611.
- [20] Novovic S, Andersen AM, Ersbøll AK, et al. Proinflammatory cytokines in alcohol or gallstone induced acute pancreatitis. A prospective study [J]. JOP, 2009, 10(3): 256-262.
- [21] Morre KW, de waal Malefyt R, Coffman RT, et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor [J]. Annu Rev Immunol, 2001, 19(2): 683.
- [22] 张飞虎,孔立,董晓斌,等.参麦注射液对重症急性胰腺炎大鼠多器官保护作用的实验研究[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(3):257-260.

(收稿日期:2016-12-13)