DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.09.011

大黄玄明粉冲剂通过PI3K/AKT/NF－κB信号传导和改善肠道微生物群改善急性重症胰腺炎诱导的肠屏障损伤

黄广文[1],何锦雄[1],温玉平[1],黄海阳[2],周正[1]
(1.广州中医药大学东莞医院,广东 东莞 523000;2.广州中医药大学东莞医院中医药研究所,广东 东莞 523000)

摘要:目的 探讨大黄玄明粉冲剂通过磷脂酰肌醇3－激酶(phosphatidylinositol 3－kinase,PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B,AKT)/核因子κB(nuclear factor kappa B,NF－κB)对胰腺炎制备的肠屏障损伤的保护作用。方法 采用5%(m/V,50 mg/mL)牛磺胆酸钠溶液0.2 mL/只,经胆胰总管逆行注射建立Sprague－Dawley(SD)大鼠重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP)模型。实验分为假手术组、SAP致肠屏障损伤组(模型组)和大黄玄明粉冲剂组。通过扫描电镜、苏木精和伊红染色和病理评分评估肠屏障损伤。测量血清或肠道组织中胰腺炎生物标志物(淀粉酶和脂肪酶)、氧化应激标志物[超氧化物歧化酶(superoxidase dismutase,SOD)、过氧化氢酶(catalase,CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidases,GPx)和丙二醛(malondialdehyde,MDA)],以及炎症标志物[肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α,TNF－α)、白细胞介素(interleukin,IL)－1β、IL－6和IL－10]的水平。蛋白质免疫印迹法检测PI3K/AKT/NF－κB信号通路相关蛋白的表达。使用16 S rRNA测序来测量粪便中的肠道微生物群组成。结果 模型组血清淀粉酶和脂肪酶的活性高于假手术组。大黄玄明粉冲剂组血清淀粉酶和脂肪酶活性低于模型组。与假手术组相比,模型组的肠绒毛数量减少并受损,而大黄玄明粉冲剂治疗阻止了肠绒毛数量的减少。此外,大黄玄明粉冲剂治疗提高了血清SOD、CAT和GSPx的活性,降低血清MDA水平。与模型组相比,大黄玄明粉冲剂治疗降低TRL4、p－PI3K、p－AKT和p－NF－κB的蛋白水平。与模型组相比,大黄玄明粉冲剂治疗降低血清TNF－α、IL－1β和IL－6水平,但血清IL－10水平显著提高。此外,大黄玄明粉冲剂治疗增加了模型中乳酸杆菌和普雷沃氏菌的比例,降低幽门螺杆菌和埃希氏菌属－志贺氏菌的比例。结论 大黄玄明粉冲剂通过失活氧化剂和炎症信号并改善肠道微生物群,最终改善SAP诱导的大鼠肠道屏障损伤。

关键词:大黄玄明粉冲剂;PI3K/AKT/NF－κB信号通路;肠道微生物群;急性重症胰腺炎;肠屏障损伤
中图分类号:R289.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)09-0059-11

Dahuang Xuanming Powder Granules(大黄玄明粉) Improves Intestinal Barrier Injury Induced by Severe Acute Pancreatitis Through PI3K/AKT/NF－κB Signal Transduction and Improvement of Intestinal Microflora

HUANG Guangwen[1],HE Jinxiong[1],WEN Yuping[1],HUANG Haiyang[2],ZHOU Zheng[1]
(1. Dongguan Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine,Dongguan 523000,Guangdong,China;
2. Institute of Traditional Chinese Medicine,Dongguan Hospital,Guangzhou University of Chinese Medicine,Dongguan 523000,Guangdong,China)

Abstract:*Objective* To investigate the protective effect of Dahuang Xuanming Powder Granules(大黄玄明粉) on intestinal barrier injury induced by pancreatitis through phosphatidylinositol 3－kinase(PI3K)/protein kinase B(AKT)/nuclear factor kappa B(NF－κB). *Methods* By injection of 0.2 mL of a 5% (w/v, 50 mg/mL) sodium taurocholate solution to induce a Sprague－Dawley(SD) rat model with severe acute pancreatitis(SAP). The experiment was divided into sham operation group, SAP－induced intestinal barrier injury group(model group) and Dahuang Xuanming Powder Granules group. Intestinal barrier injury was assessed by scanning electron microscopy,hematoxylin and eosin staining and pathological scoring. The levels of pancreatitis biomarkers(amylase and lipase),oxidative stress markers[superoxide dismutase(SOD),catalase(CAT),glutathione peroxidases(GPx) and malondialdehyde(MDA)] and inflammatory markers[tumor necrosis factor－α(TNF－α),interleukin(IL)－1β,IL－6 and IL－10] in serum or intestinal tissue were measured. The expressions of phosphoinositide 3－kinase(PI3K)/protein kinase B(AKT)/nuclear factor kappa－B(NF－κB) signaling pathway－related proteins were detected by Western blotting. 16 S rRNA sequencing was used to measure the composition of gut microbiota in feces. *Result* The activity of serum amylase and lipase in the model group was higher than that in the control group. The activity of serum amylase and lipase in Dahuang Xuanming Powder Granules group was lower than that in the model group. Compared with that in the control group, the number of intestinal villi in the model group decreased. The activity of serum amylase and lipase in the model group was higher than that in the control group. The activity of serum amylase and lipase in Dahuang Xuanming Powder Granules group was low-

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82274381);广东省中医药局中医药科研项目(20221421);东莞市卫生健康局"周正东莞市名中医药专家传承工作室"建设项目(东卫函〔2020〕136号);2022年东莞市社会发展科技项目(20221800900032)
作者简介:黄广文(1983－),男,广东东莞人,主任医师,学士,研究方向:中西医结合治疗脾胃肝胆疾病。
通讯作者:周正(1972－),男,湖北武汉人,主任医师,学士,研究方向:中西医结合治疗脾胃肝胆疾病。E-mail:zhouzhengdg@163.com。

er than that in the model group. Compared with that of the control group, the number of intestinal villi in the model group decreased and was damaged, while the treatment of Dahuang Xuanming Powder Granules prevented the reduction of the number of intestinal villi. In addition, Dahuang Xuanming Powder Granules increased the activity of the levels of serum SOD, CAT and GSPx, and decreased the serum MDA levels. Compared with the model group, Dahuang Xuanming Powder Granules reduced the protein levels of Toll like receptor 4 (TRL4), p-PI3K, p-AKT and p-NF-κB. Compared with the model group, Dahuang Xuanming Powder Granules reduced the levels of serum TNF-α, IL-1β and IL-6, but significantly increased serum IL-10 levels. In addition, Dahuang Xuanming Powder Granules increased the proportion of Lactobacillus and Prevotella in the model group, and reduced the proportion of *Helicobacter pylori* and Escherichia-Shigella. *Conclusion* By inactivating oxidants and inflammatory signals and improving intestinal microbiota, Dahuang Xuanming Powder Granules ultimately improve SAP-induced intestinal barrier injury in the rats.

Keywords: Dahuang Xuanming Powder Granules (大黄玄明粉冲剂); PI3K/AKT/NF-κB pathway; gut microbiota; severe acute pancreatiti; intestinal barrier injury

急性重症胰腺炎(Severe acute pancreatitis ,SAP)与多器官衰竭和全身炎症反应有关,病死率高达15% ~20%[1]。尽管最近在SAP的诊断策略[2]和治疗方法[3]方面取得了很大进展,但仍然没有有效地治疗药物。目前,西医是临床上治疗重症急性胰腺炎的主要方法,但西医治疗也有很多不良反应,患者容易发生耐药等,所以治疗的效果相对不理想[4]。随着中医学的发展,人们发现大黄和玄明粉在SAP中使用可以取得较为理想的效果[5-6]。然而,大黄玄明粉冲剂在SAP中的作用和潜在的药理学机制在很大程度上是未知的。

氧化应激和炎症反应的激活已被认为在SAP进展中发挥重要作用[7-8]。先前研究表明,胡黄连苷Ⅱ通过核因子κB(nuclear factor kappaB, NF-κB)依赖性自噬增加SAP诱导的肠屏障损伤的抗氧化和抗炎活性,从而改善SAP的进展[9]。事实上,肠道屏障在预防SAP风险中起着重要作用[10],SAP的发生率可诱导肠道屏障损伤[11]。肠道微生物群的变化可能导致屏障失效,这是导致肠道损伤严重程度的关键事件[12-13]。Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)依赖性磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(Protein kinase B, AKT)/核因子κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)信号转导与氧化应激和炎症反应密切相关[14-15]。然而,大黄玄明粉冲剂是否在SAP诱导的肠屏障损伤中发挥作用,以及是否影响TLR4依赖性PI3K/AKT/NF-κB信号传导仍不得而知。因此,本研究旨在探索大黄玄明粉冲剂在SAP诱导的肠屏障损伤模型中保护作用的相关分子机制。

1 材料方法

1.1 试剂和抗体 牛磺胆酸钠(CAS编号:145-42-6)购自Sigma(美国),并溶于0.9%的NaCl中,最终浓度为5%(m/V,50 mg/mL)。

大黄玄明粉处方组成:生大黄粉9 ~15 g,玄明粉15 ~30 g。溶解于PBS中。

1.2 SAP诱导的肠屏障损伤的模型建立 所有动物相关程序均由广州中医药大学实验动物中心和东莞市中医院批准,实验动物质量合格证号:44005800008402。90只雄性Sprague-Dawley(SD)大鼠(8周龄;体质量200 ~220 g)在22 ℃下维持12 h光照/12 h黑暗循环,所有动物均可自由获得食物和饮用水,并允许其适应1周。SAP是通过注入0.2 mL的5%牛磺胆酸钠注入胆胰总管[16]。同时,在假手术组中,给大鼠注射等体积的生理盐水。

1.3 实验分组 将所有大鼠分为3组,假手术组(假手术大鼠经尾静脉注射250 μL 0.9%生理盐水,$n=30$)、模型组(SAP大鼠经尾静脉注射250 μL 0.9%生理盐水,$n=30$)和大黄玄明粉冲剂组(SAP大鼠经尾静脉注射25 mg/kg的大黄玄明粉冲剂和250 μL 0.9%生理盐水,$n=30$)。

1.4 血清淀粉酶和脂肪酶的测定 在给予大黄玄明粉冲剂治疗的3、6和24 d后,从每只大鼠的尾部抽取1 mL血液。通过1000×g离心10 min,并在-20 ℃下储存,用于ELISA检测淀粉酶和脂肪酶的水平。淀粉酶ELISA测定试剂盒购自Abcam(ab102523,美国),脂肪酶ELISA试剂盒购于武汉生命科技股份有限公司(中国)。在自动生化分析仪(Dimension,美国)上测量分析。

1.5 血清生化指标的测定 血清丙二醛(MDA)(MBS269473)、超氧化物歧化酶(SOD)(#MBS080359)、过氧化氢酶(CAT)(#MS775862)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSPx)(#MSC049725)的水平也使用来自MyBioSource公司(美国)的试剂盒进行评估。使用Abcam(美国)的ELISA试剂盒测定血清肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)(ab100747)、白细胞介素(interleukin, IL)-1β(ab100704)、IL-6(ab100713)和IL-10(ab100697)的水平。所有生化指标均在自动化学分析仪(日立,日本)上测定。

1.6 肠屏障的扫描电镜观察 对于扫描电镜处理,每只大鼠在给予大黄玄明粉冲剂治疗24 d后,切下约5 mm^2的肠黏膜,并在4 ℃下用1%的四氧化锇固定2 h。将组织冲洗,在乙醇中脱水,用二氧化碳干燥,包覆金,并用INCA SDD X-MAX能量分散微分析仪在SEM JSM-6610lv(Jeol,日本)下检查。

1.7 小肠组织的组织学分析 通过腹膜内注射苯巴比妥钠(50 mg/kg)(每组每次$n=10$)麻醉后处死。大黄玄明粉冲剂给药3 d、6 d和24 d后取胰腺组织。部分小肠组织用4%多聚甲醛固定,并包埋在石蜡中,其余组织储存在-80 ℃中。将包埋的胰腺组织切成2 ~3 μm切片并用苏木精和伊红(hematoxylin and eosin, H&E)染色。计算胰腺水肿和炎症细胞浸润、出血和坏死细胞的数量。胰腺组织损伤的严重程度通过病理学评估score=水肿得分+坏死评分+炎症细胞的渗透得分+出血分数。每组评估5个切片。

1.8 免疫组织化学分析 免疫组化分析TLR4、PI3K、AKT和NF-κB的表达。石蜡包埋的组织切片被脱蜡并用过氧化氢处理(3 m/v)15 min以去除内源性过氧化物酶。抗原修复是通过在22 ℃下将样品封闭在山羊血清中10 min来完成的。加入以下一抗的抗体并孵育12 h,包括来自Abcam(美国)的抗TLR4抗体(ab13867,1∶500),抗p-PI3K p85抗体(Abcam,ab86714,1∶500),抗p-AKT抗体(ab38449,1∶500),和抗p-NF-κB抗体(ab86299)。加入生物素标记的山羊抗兔IgG抗体(1∶1000),在37 ℃下孵育10 min。将载玻片与过氧化物酶

缀合的链霉亲和素(Sigma,S5512)在37 ℃孵育10 min。切片用3,3′-二氨基联苯胺(DAB,Sigma)染色,并用苏木精(Sigma)复染。通过用2% 盐酸和乙醇进行分色,然后洗涤15 min。每组评估5个切片,并用棕色染色靶蛋白信号。通过使用图像分析仪(Image-Pro Plus 5.1,MediaCybernetics,USA)计算阳性率为阳性细胞数/总细胞数。

1.9 蛋白质免疫印迹法(Western blot) 将10 mg胰腺组织在液氮中研磨,并通过RIPA裂解法(CST,美国)提取总蛋白。使用BCA试剂盒(TaKaRa,日本)对蛋白质浓度进行定量。HRP-偶联的山羊抗兔IgG H&L(ab6721)二抗购自Abcam(Abcam,美国)。通过SDS-PAGE分离蛋白质,并转移至PVDF膜上,将膜在室温下用10%脱脂牛奶封闭1 h,在37 ℃下用针对上述一抗体的抗体探测2 h,用PBTB漂洗4次,在37 ℃下与二抗孵育2 h。图像是应用奥Odyssey CLx红外荧光扫描成像系统(Li-Cor-Nebraska,美国)采集。通过使用内参β-actin计算相对蛋白质水平。

1.10 肠道微生物群分析 每只大鼠经过3 d、6 d和24 d的大黄玄明粉冲剂给药后,获得约10 mg的新鲜粪便。使用快速DNA自旋试剂盒(Qbiogen,美国)分离肠道微生物群的基因组。使用正向引物5'-GAGAGTTTGATCCTGGCTCAG-3'和反向引物5'-GGTTACCTTGTTACGACTT-3'通过PCR扩增16S rRNA。采用16S rRNA测序法分析肠道微生物群落。通过使用自定义R脚本和ggplot2创建热图和分类群相对丰度条形图。

1.11 统计分析 数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$),并使用SPSS 21.0软件(SPSS股份有限公司,美国)进行分析。使用Student *t*检验和单因素方差分析(ANOVA)以及结合事后Tukey检验来评估组间的变量。$P<0.05$被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大黄玄明粉冲剂治疗降低SAP大鼠血清淀粉酶和脂肪酶的活性 SAP建立后,模型组血清淀粉酶(图1A)和脂肪酶(图1B)的活性高于假手术组($P<0.05$)。干预3、6和24 d后,大黄玄明粉冲剂组血清淀粉酶和脂肪酶活性低于模型组($P<0.05$)。

2.2 大黄玄明粉冲剂治疗SAP诱导的肠屏障损伤改善了肠屏障损伤 SAP诱导的肠屏障损伤建立后,与假手术组相比,模型组大鼠肠绒毛数量减少并受损(插页Ⅷ图2)。与模型组相比,大黄玄明粉冲剂治疗阻止了肠绒毛数量的减少(插页Ⅷ图2)。此外,与假手术组相比,模型组的肠道线粒体扩张并结构紊乱(插页Ⅷ图2)。与模型组相比,大黄玄明粉冲剂治疗阻止了肠道线粒体大小的增加和线粒体结构的改变(插页Ⅷ图2)。结果表明,大黄玄明粉冲剂治疗可改善SAP诱导的肠屏障损伤。

2.3 大黄玄明粉冲剂治疗提高SAP诱导的肠屏障损伤的抗氧化特性 与假手术组相比,模型组的血清SOD、CAT和GSPx的活性降低(图3A-C)($P<0.05$),血清MDA水平显著提高(图3D)($P<0.05$)。而与模型组相比,与MG组相比,大黄玄明粉冲剂治疗增加了血清SOD、CAT和GSPx活性,降低MDA水平(图3A-D)($P<0.05$)。

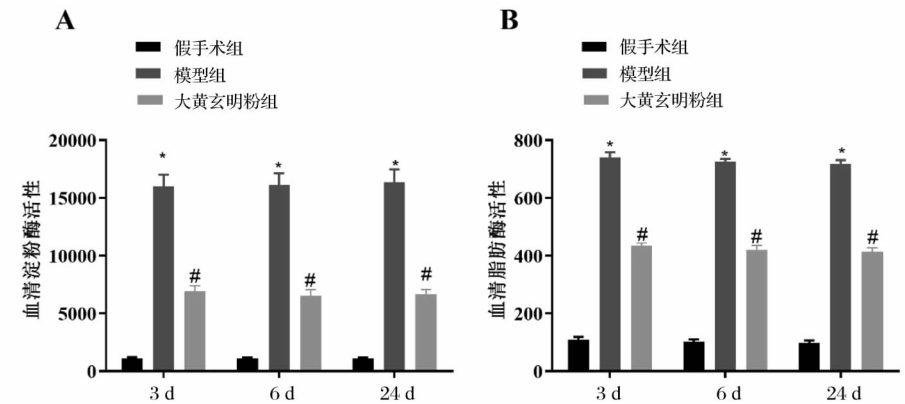
2.4 大黄玄明粉冲剂治疗增加SAP诱导的肠屏障损伤的抗炎特性 与假手术组相比,模型组的血清TNFα、IL-1β和IL-6水平增加(图4A-C),但血清IL-10水平显著降低(图4D)($P<0.05$)。而与模型组相比,黄玄明粉冲剂治疗降低大鼠血清TNFα、IL-1β和IL-6水平,提高血清IL-10水平(图4 A-D)($P<0.05$)。

2.5 大黄玄明粉冲剂治疗Picroside Ⅱ治疗减轻SAP病理损伤 与假手术组相比,模型组未成熟肿瘤性骨髓细胞浸润(插页Ⅻ图5A)和病理评分(插页Ⅻ图5B)的小肠浸润增加($P<0.05$)。大黄玄明粉冲剂治疗减少了小肠肿瘤性骨髓细胞的浸润和病理评分(插页Ⅻ图5A-B)($P<0.05$)。

2.6 大黄玄明粉冲剂治疗降低SAP诱导的肠屏障损伤中TLR依赖性PI3K/AKT/NF-κB信号转导 IHC分析显示,与假手术组相比,模型组TLR4的棕色染色增加(插页ⅩⅨ图6A)。大黄玄明粉冲剂处理使TLR4的棕色染色减少(插页ⅩⅨ图6A)。同样,与假手术组相比,模型组p-P3IK的棕色染色增加(插页ⅩⅨ图6B)。大黄玄明粉冲剂处理使棕色染色减少(插页ⅩⅨ图6B)。与假手术组相比,模型组p-AKT的棕色染色增加(插页ⅩⅩ图7A)。大黄玄明粉冲剂处理使p-AKT棕色染色减少(插页ⅩⅩ图7A)。与假手术组相比,模型组p-NF-κB的棕色染色增加(插页ⅩⅩ图7B)。大黄玄明粉冲剂处理使p-NF-κB棕色染色减少(插页ⅩⅩ图7B)。

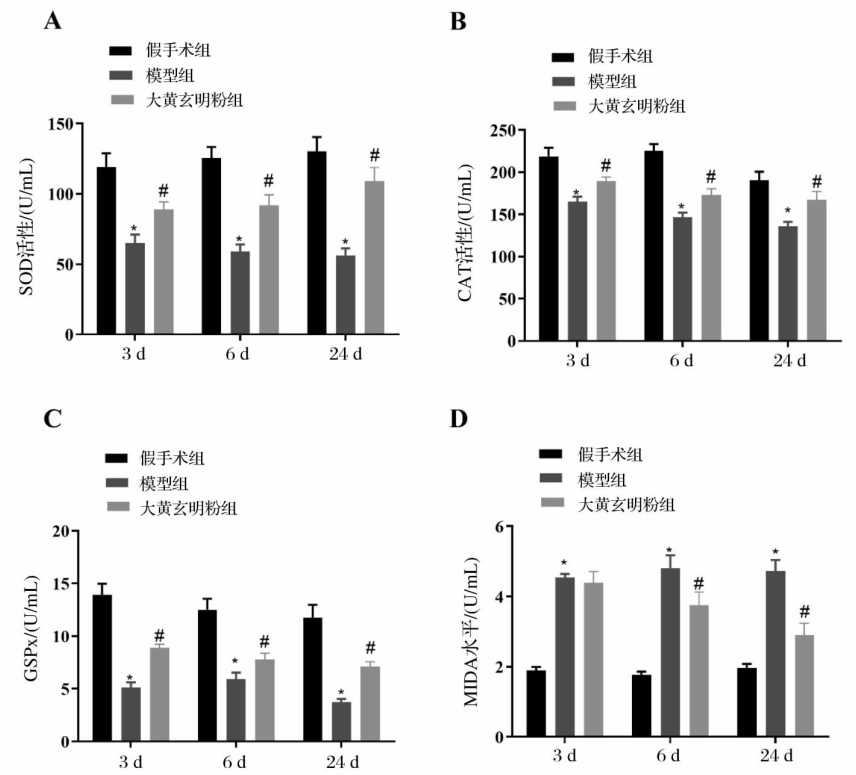
此外,Western blot分析显示,与假手术组相比,模型组TLR4、p-PI3K、p-AKT和p-NF-κB的相对蛋白水平增加,大黄玄明粉冲剂处理降低这些蛋白的水平(图8,$P<0.05$)。

2.7 大黄玄明粉冲剂治疗改善SAP诱导的肠屏障损伤中的肠道微生物群 16S rRNA测序结果显示,与假手术组相比,模型组中乳杆菌的比例降低,普雷沃氏菌减少(插页ⅩⅩ图9A)。黄玄明粉冲剂治疗增加了模型中乳酸杆菌和普雷沃氏菌的比例,降低幽门螺杆菌和埃希氏菌属-志贺氏菌的比例(插页ⅩⅩ图9A)。热图还显示,与假手术组相比,模型组的乳酸杆菌水



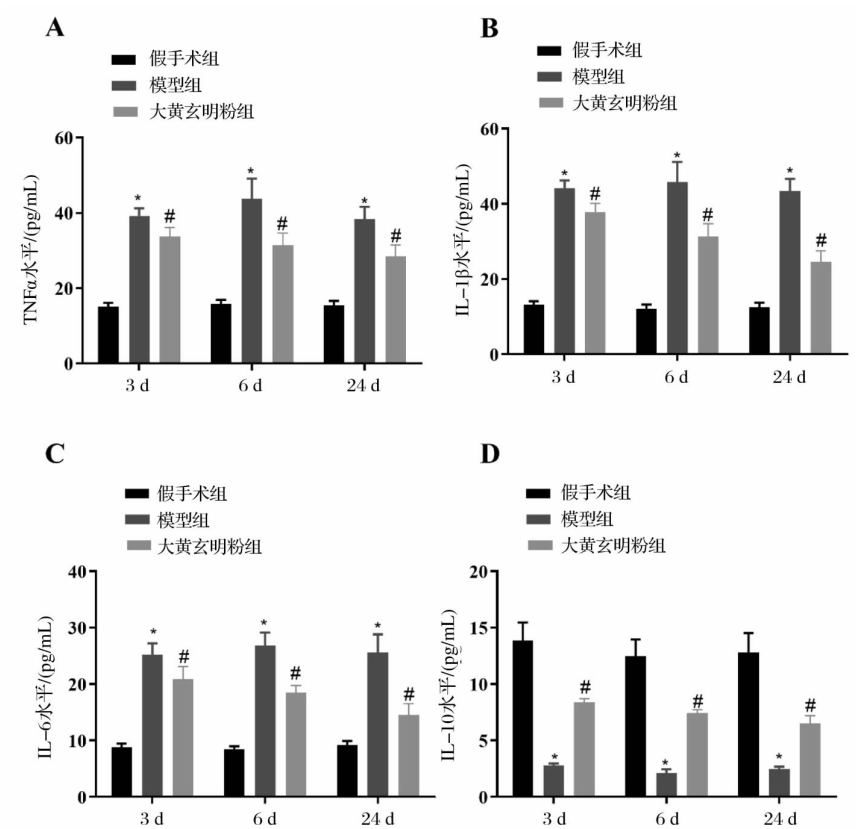
注:(A)血清淀粉酶;(B)血清脂肪酶。每组$n=10$。*与假手术组比较,$P<0.05$;#与模型组比较,$P<0.05$。

图1 大黄玄明粉冲剂对血清淀粉酶和脂肪酶活性的影响



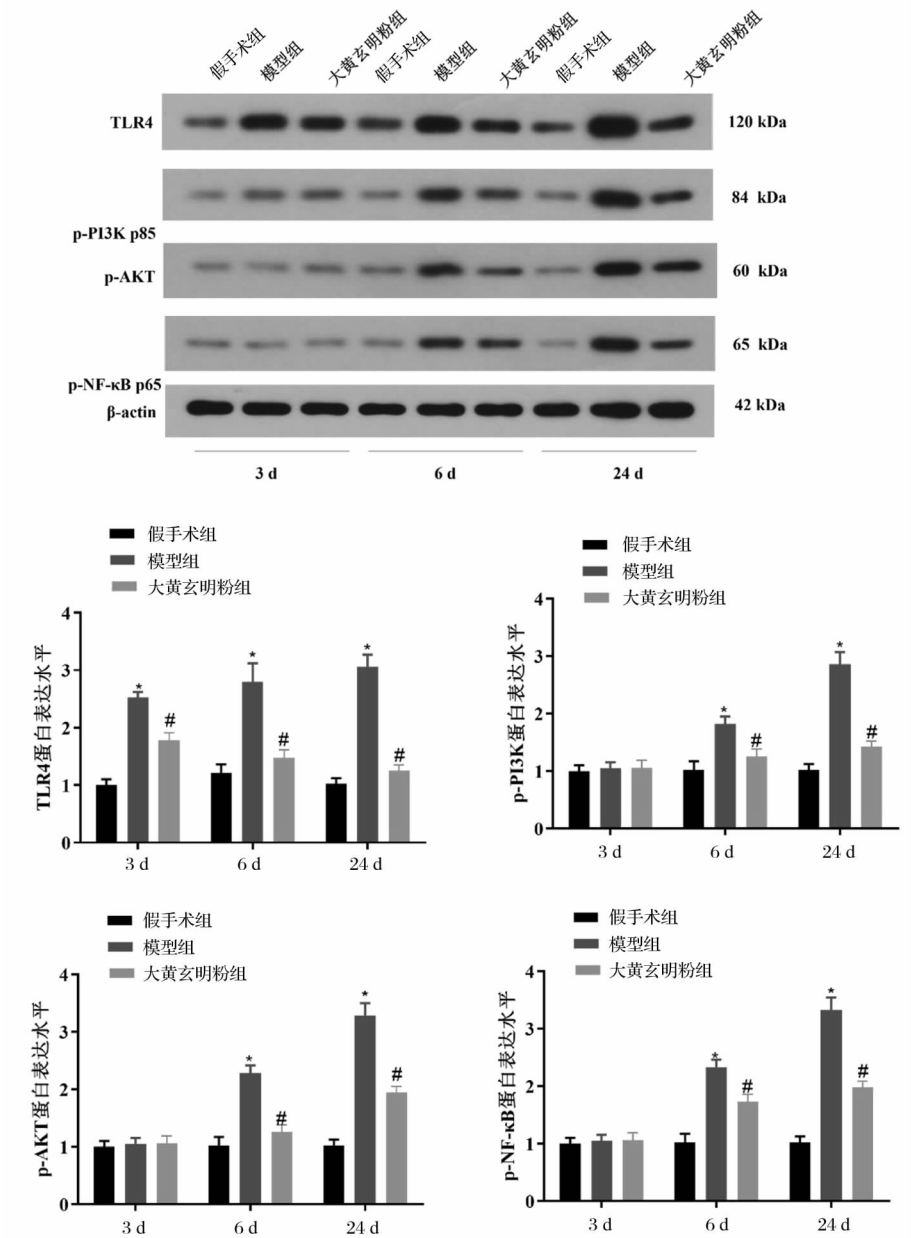
注:(A) SOD 活性;(B)CAT 活性;(C) GSPx 活性;(D) MDA 水平。每组 $n=10$。* 与假手术组比较,$P<0.05$;#与模型组比较,$P<0.05$。

图3 大黄玄明粉冲剂对血清氧化应激生物标志物水平的影响



注:(A) TNFα 水平;(B) IL-1β 水平;(C) IL-6 水平;(D) IL-10 水平。每组 $n=10$。* 与假手术组比较,$P<0.05$;#与模型组比较,$P<0.05$。

图4 大黄玄明粉冲剂对血清炎性细胞因子水平的影响



注：每组 $n=10$。＊表示与假手术组比较，$P<0.05$；#表示与模型组比较，$P<0.05$。

图8 大黄玄明粉冲剂对TLR4依赖性磷酸化PI3K/AKT/NF－κB相对蛋白水平的影响

平降低，普雷沃氏菌降低（插页XXI图9B）。大黄玄明粉冲剂治疗增加了模型中乳酸杆菌和普雷沃氏菌的水平，并降低埃希氏菌属－志贺氏菌的比例（插页XXI图9B）。

3 讨论

在本实验中，给予牛磺胆酸钠以建立SAP诱导的肠屏障损伤模型，与假手术组相比，模型组的胰腺组织出现了病理变化，SAP生物标志物（血清淀粉酶和脂肪酶）的活性也显著增加。这些结果表明，牛磺胆酸钠可诱导大鼠SAP，而大鼠的小肠病理评分较高。同时，氧化应激和炎症反应也增加，表明牛磺胆酸钠是诱导SAP大鼠模型的有效药物，也用于其他SAP研究[17-18]。大黄玄明粉冲剂组血清淀粉酶和脂肪酶活性显著降低。此前研究报道了大黄玄明粉在SAP治疗中有良好疗效，如李志文[19]采用中西医结合疗法治疗急性胰腺炎，即患者在西药常规治疗的基础上口服生大黄粉、玄明粉，3 d后发现大部分患者腹胀、腹痛消失，血、尿淀粉酶降至正常；小部分患者腹痛、腹胀明显减轻，血、尿淀粉酶均下降50%以上，极少数患者腹胀、腹痛无明显改善，疗效明显优于西药常规治疗法。张艳秋等[20]利用生大黄、玄明粉治愈急性胰腺炎患者，胆道蛔虫合并胰腺炎者加用乌梅丸合大柴胡汤治疗，且腹痛消失快，退热明显，尿淀粉酶及血淀粉酶降至正常。

大黄玄明粉冲剂治疗也影响TLR4依赖性磷酸化PI3K/AKT/NF－κB通路中蛋白的表达水平，结果表明，大黄玄明粉冲剂也可能通过TLR4影响PI3K/AKT/NF－κB的磷酸化情况来发挥其功能。该结果与之前的报道部分一致，即硫化氢通过PI3K/AKT/NF－κB途径减轻SAP[21]。大黄玄明粉冲剂可能是一种有效预防SAP发展的化合物，作为天然产物，不良反应较少，无毒性。

抗氧化和抗炎特性的改善是预防SAP进展的潜在途径[22-23]。在目前的工作中，大黄玄明粉冲剂通过提高抗氧化和抗炎能力来抑制SAP的发展，大黄玄明粉冲剂可能增加抗

氧化和抗炎活性来预防 SAP 的进展。SAP 诱导的肠道屏障损伤可能导致肠道微生物群的变化,并导致肠道屏障感染和损伤。大黄玄明粉冲剂治疗改善了肠道微生物群,防止了肠道屏障损伤和肠道线粒体损伤,该结果也可能与 SAP 诱导的肠屏障损伤模型中抗氧化和抗炎的改善有关。大黄玄明粉冲剂处理增加了乳酸杆菌和普雷沃氏菌的比例,降低幽门螺杆菌和埃希氏菌属 - 志贺氏菌的比例。乳酸杆菌对感染梭菌的动物肠道完整性和免疫反应具有保护作用[24]。据报道,随着抗炎状态的改善,普雷沃氏菌的丰度也随之增加[25]。肠道屏障损伤与许多因素密切相关,如细菌感染、炎症和机械损伤;所有这些都可能由幽门螺杆菌和大肠杆菌感染引起[26-27]。因此,大黄玄明粉冲剂治疗可以通过提高肠道微生物群的比例来改善肠道屏障损伤[28-31]。

参考文献

[1] PORTELLI M,JONES C D. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2017,16(2): 155-159.
[2] SHAH A P,MOURAD M M,BRAMHALL S R. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management[J]. J Inflamm Res,2018,11: 77-85.
[3] ZHAI Y Z,GAN L,HUANG S,et al. Therapeutic effect of ultrasound interventional perirenal catheter-assisted early peripancreatic lavage of protease inhibitor on severe acute pancreatitis in miniature pigs[J]. Pancreatology,2019,19(1): 158-162.
[4] 向斌,张国培,崔华永,等. 大黄鼻饲对重症胰腺炎腹腔感染的疗效及对血管内皮糖萼的影响[J]. 中国老年学杂志,2021,41(22): 4943-4946.
[5] 高翔,刘梅梅,姚琪琪,等. 大承气汤联合奥曲肽治疗急性重症胰腺炎的临床研究[J]. 中华中医药学刊,2023(2): 238-242.
[6] 李君秋,戴彦成,曹红燕,等. 大承气汤能够通过调节肠道微生物群抑制轻症急性胰腺炎患者炎症反应并促进胃肠功能恢复[J]. 中华危重病急救医学,2023,35(2): 170-176.
[7] MA R,YUAN F,WANG S X,et al. Calycosin alleviates cerulein-induced acute pancreatitis by inhibiting the inflammatory response and oxidative stress *via* the p38 MAPK and NF-κB signal pathways in mice[J]. Biomed Pharmacother,2018,105: 599-605.
[8] XIE Q,FEI M M,FA Z Z,et al. Methane-rich saline alleviates cerulein-induced acute pancreatitis by inhibiting inflammatory response,oxidative stress and pancreatic apoptosis in mice[J]. Int Immunopharmacol,2017,51: 17-24.
[9] PIAO X H,LIU B H,GUO L Y,et al. Picroside II shows protective functions for severe acute pancreatitis in rats by preventing NF-κB-dependent autophagy[J]. Oxid Med Cell Longev,2017,2017: 7085709.
[10] LI X Y,HE C,ZHU Y,et al. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol,2020,26(18): 2187-2193.
[11] ZHAO M Q,CUI M Y,JIANG Q L,et al. Profile of pancreatic and ileal microbiota in experimental acute pancreatitis[J]. Microorganisms,2023,11(11): 2707.
[12] ZHANG D L,ZHU C L,FANG Z Q,et al. Remodeling gut microbiota by Clostridium butyricum(C. butyricum) attenuates intestinal injury in burned mice[J]. Burns,2020,46(6): 1373-1380.
[13] LI C L,AI G X,WANG Y F,et al. Oxyberberine,a novel gut microbiota-mediated metabolite of berberine,possesses superior anti-colitis effect: Impact on intestinal epithelial barrier,gut microbiota profile and TLR4-MyD88-NF-κB pathway[J]. Pharmacol Res,2020,152: 104603.
[14] JIANG K F,GUO S,YANG C,et al. Barbaloin protects against lipopolysaccharide(LPS)-induced acute lung injury by inhibiting the ROS-mediated PI3K/AKT/NF-κB pathway[J]. Int Immunopharmacol,2018,64: 140-150.
[15] THUMMAYOT S,TOCHARUS C,JUMNONGPRAKHON P,et al. Cyanidin attenuates Aβ(25-35)-induced neuroinflammation by suppressing NF-κB activity downstream of TLR4/NOX4 in human neuroblastoma cells[J]. Acta Pharmacol Sin,2018,39(9): 1439-1452.
[16] AHO H J,NEVALAINEN T J,LINDBERG R L,et al. Experimental pancreatitis in the rat. The role of phospholipase A in sodium taurocholate-induced acute haemorrhagic pancreatitis[J]. Scand J Gastroenterol,1980,15(8): 1027-1031.
[17] LUAN Z G,ZHANG J,YIN X H,et al. Ethyl pyruvate significantly inhibits tumour necrosis factor-α,interleukin-1β and high mobility group box 1 releasing and attenuates sodium taurocholate-induced severe acute pancreatitis associated with acute lung injury[J]. Clin Exp Immunol,2013,172(3): 417-426.
[18] SHI Q,LIAO K S,ZHAO K L,et al. Hydrogen-rich saline attenuates acute renal injury in sodium taurocholate-induced severe acute pancreatitis by inhibiting ROS and NF-κB pathway[J]. Mediators Inflamm,2015,2015: 685043.
[19] 李志文. 中西医结合治疗急性胰腺炎[J]. 吉林中医药,2004,24(8): 39.
[20] 王子孺,李贺. 大黄素通过 NF-κB-iNOS/COX-2 信号通路治疗急性胰腺炎的作用机制研究[J]. 肝胆外科杂志,2023,31(3): 224-228,240.
[21] RAO C Y,FU L Y,HU C L,et al. H_2S mitigates severe acute pancreatitis through the PI3K/AKT-NF-κB pathway *in vivo*[J]. World J Gastroenterol,2015,21(15): 4555-4563.
[22] XIA S L,NI Y J,ZHOU Q,et al. Emodin attenuates severe acute pancreatitis *via* antioxidant and anti-inflammatory activity[J]. Inflammation,2019,42(6): 2129-2138.
[23] XIONG J,WANG K Z,YUAN C X,et al. Luteolin protects mice from severe acute pancreatitis by exerting HO-1-mediated anti-inflammatory and antioxidant effects[J]. Int J Mol Med,2017,39(1): 113-125.
[24] XU T Y,CHEN Y,YU L F,et al. Effects of Lactobacillus plantarum on intestinal integrity and immune responses of egg-laying chickens infected with Clostridium perfringens under the free-range or the specific pathogen free environment[J]. BMC Vet Res,2020,16(1): 47.
[25] CHEN Y J,GUO K M,NAGY T,et al. Chronic oral exposure to glycated whey proteins increases survival of aged male NOD mice with autoimmune prostatitis by regulating the gut microbiome and anti-inflammatory responses[J]. Food Funct,2020,11(1): 153-162.
[26] PERNA A,HAY E,CONTIERI M,et al. Adherent-invasive Escherichia coli(AIEC): Cause or consequence of inflammation,dysbiosis,and rupture of cellular joints in patients with IBD? [J]. J Cell Physiol,2020,235(6): 5041-5049.
[27] FACHI J L,DE SOUZA FELIPE J,PRAL L P,et al. Butyrate protects mice from clostridium difficile-induced colitis through an HIF-1-dependent mechanism[J]. Cell Rep,2019,27(3): 750-761. e7.
[28] LIU L,ZHANG T,SUI Y H,et al. Gut microbiota affects pancreatic fibrotic progression through immune modulation in chronic pancreatitis[J]. Microb Pathog,2023,177: 106035.
[29] SHAIKH S D,SUN N,CANAKIS A,et al. Irritable bowel syndrome and the gut microbiome: a comprehensive review[J]. J Clin Med,2023,12(7): 2558.
[30] 吴萌萌. 重症急性胰腺炎大鼠结肠粘液层微生物群变化及大黄附子汤干预作用[D]. 大连: 大连大学,2021.
[31] 宋轶,唐远莉,路晓光,等. 大黄附子汤对重症急性胰腺炎早期大鼠结肠黏液层作用的研究[J]. 中华实验外科杂志,2023,40(1):35-39.