

# 巨噬细胞移动抑制因子抑制剂 ISO-1 在妊娠大鼠急性坏死性胰腺炎肠损伤中的作用



尤运冬<sup>1</sup>, 赵亮<sup>1,2</sup>, 梅方超<sup>1,2</sup>, 洪育蒲<sup>1,2</sup>, 王卫星<sup>1</sup>

1. 武汉大学人民医院普通外科 (武汉 430060)

2. 消化系统疾病湖北省重点实验室 (武汉 430060)

**【摘要】** 目的 探讨巨噬细胞移动抑制因子 (MIF) 在妊娠大鼠急性坏死性胰腺炎 (ANP) 肠损伤中的作用。方法 使用随机数字表法将 24 只妊娠 SD 大鼠 (简称孕鼠) 随机分为假手术组 (SO 组)、急性坏死性胰腺炎组 (ANP 组) 及 MIF 抑制剂 (S,R)-3-(4-羟苯基)-4,5-二氢-5-异噁唑乙酸甲酯 (ISO-1) 干预组 (ISO-1 组) 3 组, 每组 8 只孕鼠。采用逆行胰胆管注射 5% 牛磺胆酸制备 ANP 模型, 术后 12 h 剖杀孕鼠进行取材, 取下腔静脉血检测血清淀粉酶 (AMY)、脂肪酶 (LIP)、二胺氧化酶 (DAO)、白细胞介素 (IL)-1 $\beta$  及 IL-6 水平, 取胰腺组织及空肠组织进行病理学检查并评分, 免疫组织化学方法检测肠道组织中 MIF、核因子 (NF)- $\kappa$ B 及肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$  蛋白表达。结果 ① 血清中 AMY、LIP、DAO、IL-1 $\beta$  及 IL-6 水平在 ANP 组均明显高于 SO 组 ( $P < 0.05$ ); 与 ANP 组比较, ISO-1 组血清中 AMY、LIP 水平下降并不明显 ( $P > 0.05$ ), 而血清中 DAO、IL-6 和 IL-1 $\beta$  水平均显著降低 ( $P < 0.05$ )。② 胰腺和肠道组织病理评分在 ANP 组均明显高于 SO 组 ( $P < 0.05$ ), 其在 ISO-1 组均明显低于 ANP 组 ( $P < 0.05$ )。③ MIF、NF- $\kappa$ B 及 TNF- $\alpha$  蛋白表达的 IOD 值在 ANP 组孕鼠肠道组织中均明显高于 SO 组 ( $P < 0.05$ ), 其在 ISO-1 组孕鼠肠道组织中均明显低于 ANP 组 ( $P < 0.05$ )。结论 MIF 抑制剂 ISO-1 对孕鼠 ANP 肠损伤具有一定的保护作用, 其机制可能与抑制 NF- $\kappa$ B 及 TNF- $\alpha$  的激活有关。

**【关键词】** 妊娠合并急性胰腺炎; 肠损伤; 巨噬细胞移动抑制因子; 核因子- $\kappa$ B; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

## Effects of macrophage migration inhibitory factor inhibitor ISO-1 on intestinal injury induced by acute necrotic pancreatitis in pregnant rat model

YOU Yundong<sup>1</sup>, ZHAO Liang<sup>1,2</sup>, MEI Fangchao<sup>1,2</sup>, HONG Yupu<sup>1,2</sup>, WANG Weixing<sup>1</sup>

1. Department of General Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, P. R. China

2. Key Laboratory of Hubei Province for Digestive System Disease, Wuhan 430060, P. R. China

Corresponding author: WANG Weixing, Email: sate.llite@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore effects of macrophage migration inhibitory factor (MIF) inhibitor ISO-1 on intestinal injury in acute necrotic pancreatitis in pregnancy (ANPIP) rat. **Methods** Twenty-four pregnant Sprague-Dawley rats were randomly averagedly divided into three groups: a sham operation (SO) group, an ANP group, and an ANP model plus ISO-1 treatment group (ISO-1 group). A rat model of ANP was induced by the retrograde injection of 5% sodium taurocholate into the biliopancreatic duct. The rats were killed and the inferior vena cava blood, and the tissues of pancreas and jejunum were harvested at 12 h after the operation. The serum amylase (AMY), lipase (LIP), diamine oxidase (DAO), interleukin (IL)-1 $\beta$ , and IL-6 levels were measured. The pancreatic and jejunal tissues were taken for the pathological examination scoring. The immunohistochemical method was used to detect the expression of the MIF, nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B), or tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  protein. **Results** ① Compared with the SO group, the serum AMY, LIP, DAO, IL-1 $\beta$ , and IL-6 levels were increased in the ANP group ( $P < 0.05$ ), which in the ISO-1 group were decreased as compared with the ANP group, the DAO, IL-1 $\beta$ , and IL-6 levels had significant differences ( $P < 0.05$ ), but the AMY and LIP levels had no significant differences ( $P > 0.05$ ). ② The pathological points of the pancreas and jejunum tissues were increased in the ANP group as compared with the SO group, which were significantly decreased in the ISO-1

DOI: 10.7507/1007-9424.201805101

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (项目编号: 81370562)

通信作者: 王卫星, Email: sate.llite@163.com

group as compared with the ANP group ( $P<0.05$ ). ③ The average integrated optical density divide by area of NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , and MIF were significantly increased in the ANP group as compared with the SO group, which were significantly decreased in the ISO-1 group as compared with the ANP group ( $P<0.05$ ). **Conclusions** MIF inhibitor ISO-1 could protect intestinal injury in ANPIP rat. It is suggested that MIF is one of mechanisms in ANPIP with intestinal injury and might be correlated with activities of TNF- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B.

**【Keywords】** acute pancreatitis in pregnancy; intestinal injury; macrophage migration inhibitory factor; nuclear factor- $\kappa$ B; tumor necrosis factor- $\alpha$

妊娠合并急性胰腺炎 (APIP) 是一种相对罕见的外科急腹症, 发病率为 1/10 000 ~ 1/1 000<sup>[1-2]</sup>, 具有起病急、临床表现不典型、易出现多器官功能衰竭和病死率高的特点。APIP 发病进程中, 多种因素会导致肠黏膜结构完整性破坏、通透性增高、菌群移位以及内毒素血症, 甚至诱发全身炎症反应综合征和多器官功能衰竭, 危及到母体和胎儿生命, 孕产妇病死率和胎儿死亡率高<sup>[3]</sup>。本研究旨在通过探讨巨噬细胞移动抑制因子 (MIF) 在 APIP 肠损伤发病机制中的作用, 寻求有效的治疗方法。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂和材料

牛磺胆酸钠购自美国 Sigma 公司, MIF 特异抑制剂 (S,R)-3-(4-羟苯基)-4,5-二氢-5-异噁唑乙酸甲酯 (ISO-1) 购自美国 Santa Cruz 公司, MIF、肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$  抗体购自美国 Abcam 公司, 核因子 (NF)- $\kappa$ B 抗体购自美国 CST 公司, 二胺氧化酶 (DAO) 试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

### 1.2 实验动物及分组

初次妊娠 17 ~ 19 d 的 SD 大鼠 (简称孕鼠) 24 只, 体质量 370 ~ 420 g, 购自武汉大学实验动物中心。使用随机数字表法随机分为假手术组 (SO 组)、急性坏死性胰腺炎组 (ANP 组) 和 MIF 特异抑制剂 ISO-1 干预组 (ISO-1 组) 3 组, 每组 8 只孕鼠。

### 1.3 ANP 模型建立

孕鼠术前 12 h 禁食, 自由饮水。异氟烷麻醉后取仰卧位, 腹部正中切口入腹, 夹闭胆总管, 通过 4.5# 注射器针头穿刺十二指肠壁, 逆行胰胆管注射 (0.1 mL/min) 5% 牛磺胆酸钠 (1 mL/kg) 建立 ANP 模型, 并将两侧胰胆管夹闭 5 min<sup>[4]</sup>。逐层缝合后, 皮下注射生理盐水补液。SO 组开腹后仅翻动孕鼠十二指肠与胰腺后关腹。ISO-1 组在术前 30 min 腹腔注射溶解 ISO-1 (7 mg/kg) 的 5% 二甲基亚砷溶液 (2 mL/kg)。SO 组与 ANP 组术前 30 min 仅经腹腔注射 5% 二甲基亚砷 (2 mL/kg) 溶液。孕鼠苏醒后

禁食不禁水, 分笼喂养。根据血清淀粉酶 (AMY) 与脂肪酶 (LIP) 水平以及胰腺 HE 染色结果判断 ANP 模型是否建立成功。

### 1.4 标本获取

各组孕鼠均于术后 12 h 处死, 经下腔静脉穿刺取血 4 ~ 5 mL, 1 500×g 离心血清 15 min, 收集上清液分装, -80 °C 冻存备用。取胰头组织和距离回盲部 4 ~ 5 cm 处空肠肠管组织 1 ~ 2 cm, 4% 多聚甲醛固定, 常规石蜡包埋、切片。

### 1.5 血清指标检测

采用全自动多功能生化仪检测大鼠血清 AMY 与 LIP 水平 (武汉大学人民医院医学检验中心), 血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6 与 DAO 水平采用特定 ELISA 试剂盒检测。

### 1.6 胰腺及肠道组织病理学检测

将胰腺及肠道组织固定包埋后切片, HE 染色并在光镜下进行观察。胰腺组织的病理评分是根据是否出现水肿、坏死、出血、脂肪坏死、炎症和血管炎性细胞浸润进行病理学评分<sup>[5]</sup>。肠道组织的病理评分根据肠道绒毛是否变性、扩张、绒毛脱落、固有层是否水肿、出血及崩解进行病理学评分<sup>[6]</sup>。

### 1.7 免疫组织化学方法检测

采用免疫组织化学方法检测 MIF、TNF- $\alpha$  及 NF- $\kappa$ B 蛋白在肠道组织中的表达。取各组空肠组织切片 (4  $\mu$ m), 脱蜡水化后在压力锅 (121 °C, 4 min) 中用柠檬酸钠缓冲液行抗原修复, 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 阻断内源性过氧化氢酶, 一抗二抗孵育、链霉素抗生物素-过氧化酶依次孵育后, DAB 显色, 观察 MIF、TNF- $\alpha$  及 NF- $\kappa$ B 蛋白表达, 以细胞质或细胞核呈棕色为阳性表达, 并使用 Image Pro-Plus 6.0 软件进行累积光密度 (IOD) 值测量, 行半定量分析。

### 1.8 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组内比较采用单因素方差分析, 组间比较采用  $t$  检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 3 组孕鼠血清中 AMY、LIP、DAO、IL-1 $\beta$ 及 IL-6 水平

3 组孕鼠血清中 AMY、LIP、DAO、IL-1 $\beta$  及 IL-6 水平检测结果见图 1。从图 1 可见，与 SO 组比较，ANP 组和 ISO-1 组的 AMY、LIP、DAO、IL-1 $\beta$  及 IL-6 水平均明显升高 (AMY、LIP、DAO、IL-1 $\beta$  及 IL-6 值在 SO 组与 ANP 组间比较， $t=19.614$ 、 $P=0.025$ ， $t=12.607$ 、 $P=0.012$ ， $t=10.595$ 、 $P=0.003$ ， $t=15.162$ 、 $P=0.007$ ， $t=18.012$ 、 $P=0.007$ ；在 SO 组与 ISO-1 组间比较， $t=16.549$ 、 $P=0.010$ ， $t=14.407$ 、 $P=0.024$ ， $t=7.560$ 、 $P=0.004$ ， $t=17.094$ 、 $P=0.004$ ， $t=14.301$ 、 $P<0.001$ )；与 ANP 组比较，ISO-1 组血清 AMY、LIP 水平下降并不明显 ( $t=1.822$ 、 $P=0.090$ ， $t=0.863$ 、 $P=0.405$ )，而 DAO、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平均显著降低 ( $t=2.876$ 、 $P=0.012$ ， $t=6.430$ 、 $P=0.045$ ， $t=10.295$ 、 $P=0.034$ )。

### 2.2 3 组孕鼠胰腺与肠道组织病理学评分

3 组孕鼠胰腺组织和肠道组织病理学改变结果见图 2。从图 2a 可见，SO 组胰腺小叶完整，无明显病理改变或仅见轻度水肿；ANP 组胰腺出现不

同程度间质水肿，腺泡细胞坏死、腺叶间隙增宽及炎性细胞浸润，其病理评分明显高于 SO 组 ( $t=39.317$ ， $P<0.001$ )；与 ANP 组相比，ISO-1 组胰腺腺泡轻度水肿，间质内少量出血及炎性细胞浸润，其病理评分明显低于 ANP 组 ( $t=10.811$ ， $P<0.001$ )，但仍明显高于 SO 组 ( $t=16.509$ ， $P=0.001$ )。从图 2b 可见，SO 组肠黏膜组织的组织学结构正常，ANP 组肠道出现不同程度绒毛水肿、脱落、黏膜变性、坏死、出血以及炎性细胞浸润，其肠道病理评分明显高于 SO 组 ( $t=12.512$ ， $P=0.004$ )；与 ANP 组相比，ISO-1 组肠道组织损伤有所减轻，其肠道病理评分明显低于 ANP 组 ( $t=2.531$ ， $P=0.013$ )，但仍明显高于 SO 组 ( $t=8.427$ ， $P=0.006$ )。

### 2.4 免疫组织化学检测肠道组织中 MIF、NF- $\kappa$ B 及 TNF- $\alpha$ 的表达

3 组孕鼠肠道组织中 MIF、NF- $\kappa$ B 及 TNF- $\alpha$  蛋白表达的免疫组织化学检测结果见图 3。MIF 染色阳性表达为视野内细胞质被染成棕黄色，NF- $\kappa$ B 阳性表达为视野内细胞质及细胞核，或单纯细胞核被

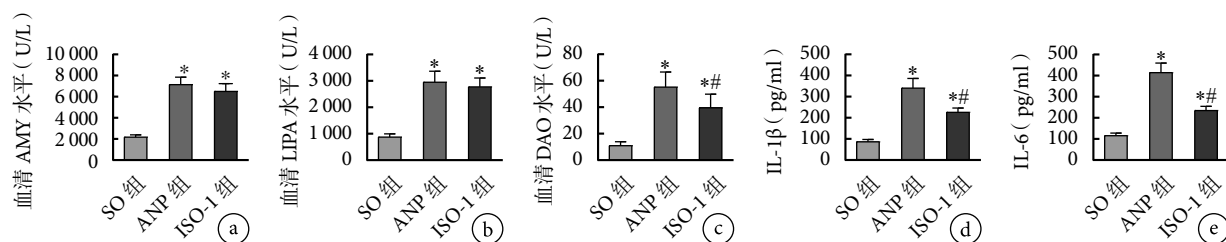


图 1 示 3 组孕鼠血清 AMY、LIP、DAO、IL-1 $\beta$  及 IL-6 水平比较结果

A: AMY; B: LIP; C: DAO; D: IL-1 $\beta$ ; E: IL-6。与 SO 组比较，\* $P<0.05$ ；与 ANP 组比较，# $P<0.05$

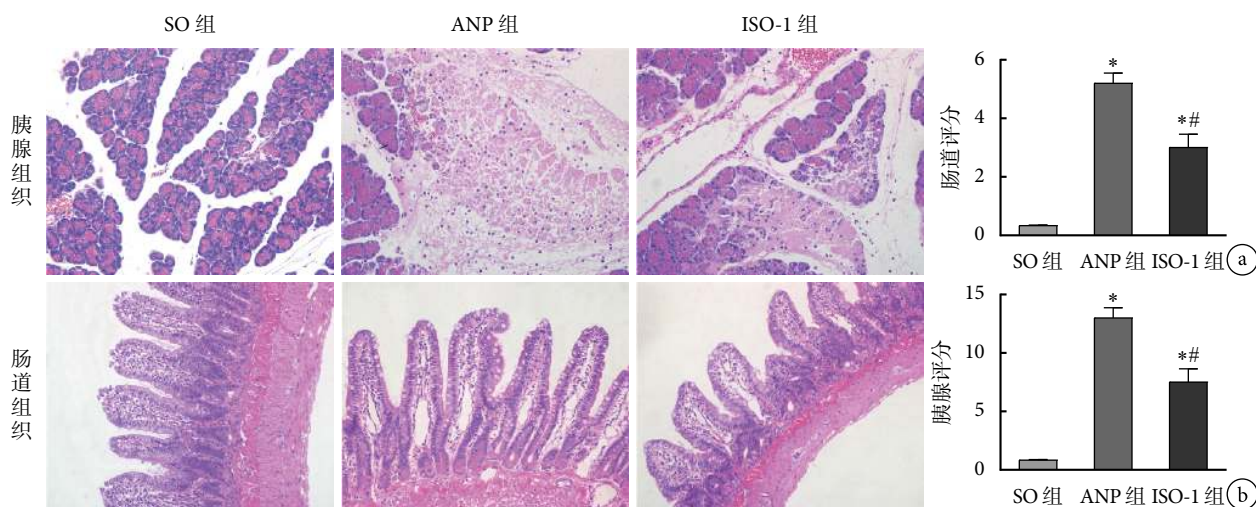


图 2 示 3 组孕鼠胰腺组织和肠道组织病理学改变结果

A: 胰腺组织; B: 肠道组织。与 SO 组比较，\* $P<0.05$ ；与 ANP 组比较，# $P<0.05$

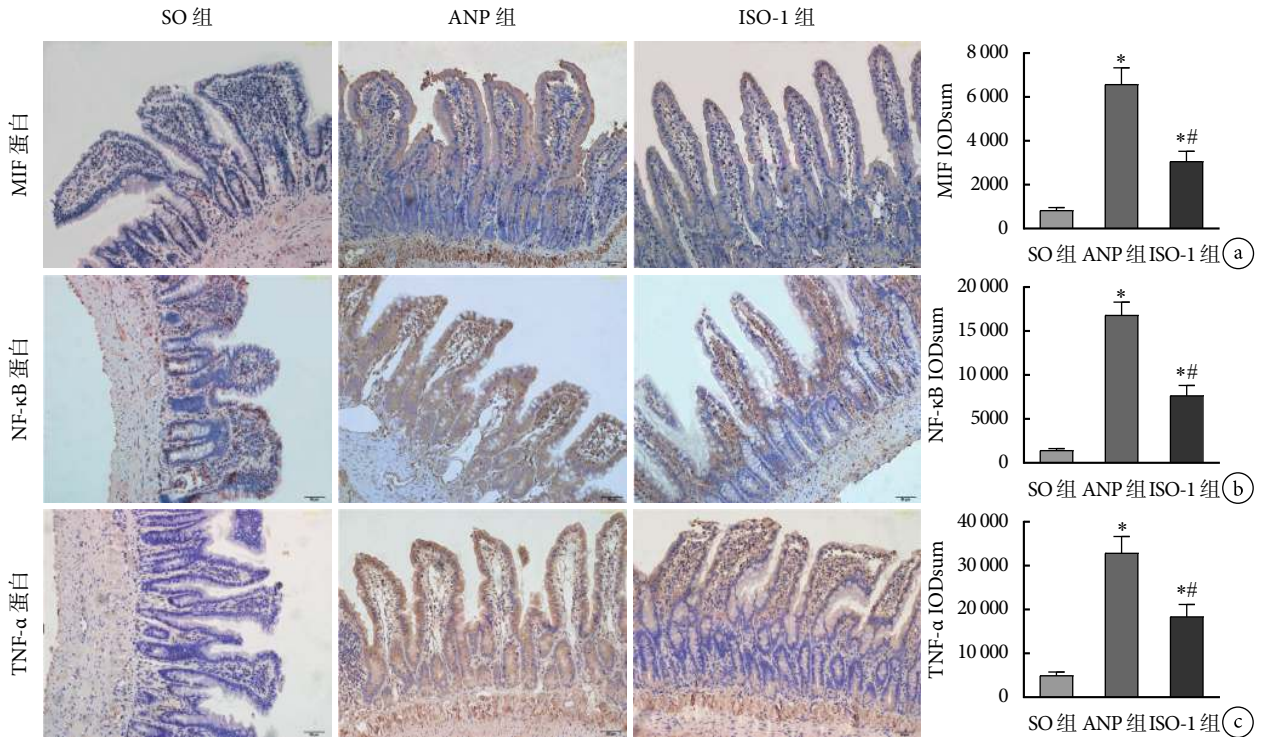


图3 示3组孕鼠肠道组织中MIF、NF-κB及TNF-α蛋白表达结果(免疫组织化学染色 ×200)

A: MIF; B: NF-κB; c: TNF-α。与SO组比较, \*P<0.05; 与ANP组比较, ##P<0.05

染成棕黄色。TNF-α染色阳性表达为视野内细胞质被染成棕黄色。ANP组孕鼠肠道组织中MIF、NF-κB及TNF-α蛋白表达的IOD值较明显高于SO组(*t*值分别为20.753、28.424、20.019, *P*值均为0.001); ISO-1组孕鼠肠道组织中MIF、NF-κB及TNF-α蛋白表达的IOD值均明显低于ANP组(*t*值分别为10.992、13.487、8.580, 均*P*<0.001), 但仍高于SO组(*t*值分别为12.850、14.676、12.850, *P*值分别为0.005、0.002、0.005)。

### 3 讨论

APIP是一种严重的妊娠并发症, 主要发生在产程后期, 极易导致流产、死胎和早产, 孕产妇死亡率和胎儿死亡率高达20%~50%<sup>[7]</sup>。近年来, 随着饮食习惯的改变, APIP的发病率有升高的趋势。APIP发病最常见的原因是胆结石<sup>[8]</sup>, 由于妊娠期孕酮水平升高, 导致胆管张力减退, 增加了Oddi括约肌的压力, 从而导致胆汁淤积, 结石形成, 约占60%<sup>[9]</sup>。因此, 逆行性胰胆管注射牛磺胆酸钠诱导APIP的发生与自然条件下发生的APIP病理生理学改变基本一致。

急性胰腺炎导致肠损伤文献早有报道, 主要原因之一是大量细胞因子、炎症介质、蛋白酶类和氧自由基的释放, 导致机体细胞的免疫调节功能紊

乱, 如产生过量的TNF-α, 加重肠黏膜损伤, 造成细菌移位、内毒素血症, 进而加重原发疾病的病情<sup>[10]</sup>。本研究结果表明, ANP组孕鼠血清AMY、LIP、胰腺组织病理评分均显著高于SO组, 表明逆行性注射牛磺胆酸钠诱导ANP模型成功, 血清DAO水平、肠道组织病理学评分较SO组显著升高, 反应了ANP时, 肠道组织出现了损伤。

MIF作为一种重要的多功能细胞因子, 涉及各种生理和病理过程, 包括炎症、免疫<sup>[11]</sup>、肿瘤和妊娠。MIF在ANP<sup>[12]</sup>、肝损伤<sup>[13]</sup>、急性呼吸窘迫综合征<sup>[14]</sup>和败血症<sup>[15]</sup>的发生和发展中起着一定的作用。MIF能激活NF-κB的表达以及刺激TNF-α与IL-1β的分泌<sup>[16]</sup>, 同时TNF-α、NF-κB能减少MIF的产生<sup>[17-18]</sup>, MIF-NF-κB-TNF-α/IL-1β的瀑式激活可能最终导致了APIP肠损伤; 此外, MIF信号转导和炎症细胞的浸润可能加速了肠损伤过程。

促炎细胞因子TNF-α被认为是ANP炎症级联反应的关键启动因子之一, 并且胰腺的损伤程度与TNF-α水平直接相关<sup>[19]</sup>, TNF-α水平上升, 可引起进一步的组织损伤, 加重ANP远端脏器损伤, 如肾损伤等<sup>[20-21]</sup>; p38丝裂原活化蛋白激酶与NF-κB是ANP发病机制中调节炎症介质的基本途径<sup>[22]</sup>, NF-κB能调控多种炎性细胞因子的表达<sup>[23-24]</sup>。APIP合并肠损伤时, 肠道组织中NF-κB的激活可引起多种

促炎蛋白的表达, 如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等, 从而导致肠损伤。本研究中免疫组织化学检测结果显示, ANP 组 MIF、TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 表达较 SO 组显著升高, 提示 APAP 时, MIF 可对 NF- $\kappa$ B 的激活进行调控, 促进炎症细胞因子的释放, 最终导致肠损伤。

ISO-1 作为一种化合物往往用于结直肠癌、卵巢癌的研究中, 能够抑制大肠癌、卵巢癌的生长。ISO-1 可选择性地结合 MIF D-多巴胺互变异构酶活性位点, 从而抑制 MIF 的一些生物学功能<sup>[25]</sup>。本研 究结果显示, 使用 ISO-1 处理后, 血清 DAO 较 ANP 组显著降低; HE 染色发现胰腺、肠道组织损伤较 ANP 组有所改善; 免疫组织化学结果显示 MIF、TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 表达较 ANP 组显著下降, 结果提示, ISO-1 对 APAP 孕鼠肠损伤具有一定的保护作用, 其机制可能与 ISO-1 抑制了 MIF 的部分功能, 进而抑制了 TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 的激活有关。

综上所述, 本研究提示 MIF 抑制剂 ISO-1 可以通过抑制 MIF 的活性进而抑制 NF- $\kappa$ B 的活化, 减少炎症细胞因子 TNF- $\alpha$  的表达, 进而减轻组织炎症细胞浸润, 达到保护胰腺与肠道组织损伤的作用。但本研究存在一定的局限性, 未对 ISO-1 通过抑制 MIF 的活性减轻 ANP 是肠损伤的具体机制进行阐明, 有待进一步的研究。

#### 参考文献

- Sun L, Li W, Sun F, *et al.* Intra-abdominal pressure in third trimester pregnancy complicated by acute pancreatitis: an observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, 15: 223.
- Nanda S, Gupta A, Dora A, *et al.* Acute pancreatitis: a rare cause of acute abdomen in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*, 2009, 279(4): 577-578.
- Cain MA, Ellis J, Vengrove MA, *et al.* Gallstone and Severe Hypertriglyceride-Induced Pancreatitis in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 2015, 70(9): 577-583.
- Yu J, Deng W, Wang W, *et al.* Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase attenuates acute kidney injury in sodium taurocholate-induced acute pancreatitis in rats. *Pancreas*, 2012, 41(8): 1299-1305.
- Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, *et al.* A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg*, 1992, 215(1): 44-56.
- Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, *et al.* Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg*, 1970, 101(4): 478-483.
- Luo L, Zen H, Xu H, *et al.* Clinical characteristics of acute pancreatitis in pregnancy: experience based on 121 cases. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(2): 333-339.
- Hacker FM, Whalen PS, Lee VR, *et al.* Maternal and fetal outcomes of pancreatitis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213(4): 568. e1-e5.
- Robertson KW, Stewart IS, Imrie CW. Severe acute pancreatitis and pregnancy. *Pancreatology*, 2006, 6(4): 309-315.
- Xiong Y, Chen L, Fan L, *et al.* Free total rhubarb anthraquinones protect intestinal injury via regulation of the intestinal immune response in a rat model of severe acute pancreatitis. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 75.
- Calandra T, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): A glucocorticoid counter-regulator within the immune system. *Crit Rev Immunol*, 2017, 37(2-6): 359-370.
- Vujicic M, Saksida T, Despotovic S, *et al.* The role of macrophage migration inhibitory factor in the function of intestinal barrier. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6337.
- Barnes MA, McMullen MR, Roychowdhury S, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor contributes to ethanol-induced liver injury by mediating cell injury, steatohepatitis, and steatosis. *Hepatology*, 2013, 57(5): 1980-1991.
- Wu G, Sun Y, Wang K, *et al.* Relationship between elevated soluble CD74 and severity of experimental and clinical ALI/ARDS. *Sci Rep*, 2016, 6: 30067.
- Sparkes A, De Baetselier P, Brys L, *et al.* Novel half-life extended anti-MIF nanobodies protect against endotoxic shock. *FASEB J*, 2018, 32(6): 3411-3422.
- Kim MJ, Kim WS, Kim DO, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor interacts with thioredoxin-interacting protein and induces NF- $\kappa$ B activity. *Cell Signal*, 2017, 34: 110-120.
- Bernhagen J, Calandra T, Cerami A, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor is a neuroendocrine mediator of endotoxaemia. *Trends Microbiol*, 1994, 2(6): 198-201.
- Cao WG, Morin M, Metz C, *et al.* Stimulation of macrophage migration inhibitory factor expression in endometrial stromal cells by interleukin 1, beta involving the nuclear transcription factor NFkappaB. *Biol Reprod*, 2005, 73(3): 565-570.
- Baker SJ, Reddy EP. Transducers of life and death: TNF receptor superfamily and associated proteins. *Oncogene*, 1996, 12(1): 1-9.
- Martial NT, 洪育蒲, 赵亮, 等. 栗精胺对重症急性胰腺炎大鼠肾脏损伤保护作用的研究. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(10): 1200-1205.
- Mei F, Zuo T, Zhao L, *et al.* Differential JNK, p38 and ERK response to renal injury in a rat model of acute pancreatitis in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(4): 933-942.
- Twait E, Williard DE, Samuel I. Dominant negative p38 mitogen-activated protein kinase expression inhibits NF-kappaB activation in AR42J cells. *Pancreatology*, 2010, 10(2-3): 119-128.
- Yan Y, Lu B, Li P, *et al.* NOD receptor and TLR9 modulation in severe acute pancreatitis induced intestinal injury. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8471-8476.
- Schulte-Michels J, Keksel C, Häberlein H, *et al.* Anti-inflammatory effects of ivy leaves dry extract: influence on transcriptional activity of NFkappaB. *Inflammopharmacology*, 2018 May 11. doi: 10.1007/s10787-018-0494-9.
- Zhou Y, Zhao L, Mei F, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor antagonist (S,R)3 (4 hydroxyphenyl) 4,5 dihydro 5 isoxazole acetic acid methyl ester attenuates inflammation and lung injury in rats with acute pancreatitis in pregnancy. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 6576-6584.

收稿日期: 2018-05-28 修回日期: 2018-09-06

本文编辑: 蒲素清