

中药治疗急性胰腺炎肠黏膜屏障损伤机制的研究进展

韩明¹, 周军², 雷霆^{2*}

(1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712000;

2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

[摘要] 急性胰腺炎是临床上最常见的消化系统疾病之一,其发病机制复杂且尚未完全明确,治疗不及时容易进展为重症急性胰腺炎,病情凶险且病死率高。肠黏膜屏障损伤是导致急性胰腺炎加重的关键环节。急性胰腺炎晚期肠黏膜屏障损伤促使肠道内有害菌群移位,细菌及其产生的内毒素进入血液循环引发内毒素血症和肠源性感染,引起多器官功能衰竭,甚至死亡。西医在治疗急性胰腺炎肠黏膜屏障损伤方面存在较大的局限性,而中药通过内服外用多种方式作用于急性胰腺炎肠黏膜屏障损伤的修复,治疗效果确切、肯定,得到广大医师和患者的认可。急性胰腺炎属于中医学的“脾心痛”“结胸”“胰瘕”等范畴,病因多为过食肥甘厚味,饮食不节、胆石症等导致湿热蕴结中焦,脾胃壅滞,肠腑不通,治疗宜通里攻下,清热解毒,行气活血。该文查阅近5年来国内外相关文献,归纳中药治疗急性胰腺炎肠黏膜屏障损伤的作用机制,可能通过改善肠道微循环障碍、减轻肠道缺血再灌注损伤和氧化应激反应、减少炎症介质和细胞因子的释放、抑制肠上皮细胞的凋亡等保护肠黏膜机械屏障;通过促进胃肠功能恢复,缩短开放肠内营养时间而恢复肠黏膜化学屏障功能;调节肠道菌群微生态失衡而改善肠黏膜生物屏障;调节免疫细胞水平而增强肠黏膜免疫屏障。文章从急性胰腺炎肠黏膜屏障损伤特点、中医治则及中药治疗机制进行综述,旨在为中药治疗急性胰腺炎肠黏膜屏障损伤的深入研究及临床上合理应用提供理论基础和科学依据。

[关键词] 急性胰腺炎; 肠黏膜屏障; 中药; 机制; 综述

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)22-0232-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20212191

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210909.1517.002.html>

[网络出版日期] 2021-09-09 17:25

Mechanism of Chinese Medicine Against Intestinal Mucosal Barrier Injury in Acute Pancreatitis: A Review

HAN Ming¹, ZHOU Jun², LEI Ting^{2*}

(1. *The First Clinical Medical College of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Xianyang 712000, China;* 2. *Affiliated Hospital of Shaanxi University of TCM, Xianyang 712000, China*)

[Abstract] Acute pancreatitis (AP) is one of the most common digestive system diseases in clinic. Its pathogenesis is complex and has not yet been fully clarified. It easily progresses to severe AP if the treatment is not provided in time, and the resulting condition is dangerous with high mortality. Intestinal mucosal barrier (IMB) injury is the key link leading to the aggravation of AP. The IMB injury in the late stage of AP promotes the translocation of harmful intestinal bacteria, the entry of bacteria and the produced endotoxins into blood circulation triggers endotoxemia and enterogenous infection, causing multiple organ failure and even death. Western medicine has limitations in the treatment of IMB injury induced by AP. By contrast, Chinese medicine has been proved effective and reliable in repairing the IMB injury induced by AP through oral administration and external application, and has been widely recognized by physicians and patients. AP falls into the categories of "precordial pain due to spleen

[收稿日期] 20210724(005)

[基金项目] 陕西省自然科学基金面上项目(2021JM-474);咸阳市二〇二〇年中青年科技创新领军人才项目(2020K04-01);咸阳市二〇一八年科学技术研究计划项目(2018K02-100)

[第一作者] 韩明,在读硕士,从事中西医结合普通外科疾病的基础与临床研究,E-mail:2077195735@qq.com

[通信作者] *雷霆,副主任医师,硕士生导师,从事中西医结合普通外科疾病的基础与临床研究,E-mail:554631847@qq.com

disorder", "thoracic accumulation", and "pancreas-heat syndrome" in traditional Chinese medicine. The main causes of AP are excessive intake of sweet and greasy food, improper diet, and cholelithiasis, which lead to damp-heat accumulation in the middle energizer, stagnation of spleen and stomach, and obstruction of fu-organ intestine. Therefore, dredging the interior, purging, clearing heat, removing toxin, moving Qi, and activating blood should be emphasized in treatment. According to the related literature both in China and abroad in the past five years, this paper summarized the action mechanisms of Chinese medicine in the treatment of AP-induced IMB injury as follows: It protects the mechanical barrier by improving intestinal microcirculation disorders, relieving intestinal ischemia-reperfusion injury and oxidative stress response, reducing the release of inflammatory mediators and cytokines, and inhibiting the apoptosis of intestinal epithelial cells. It restores the chemical barrier by promoting gastrointestinal functional recovery and shortening enteral nutrition time. It improved the biological barrier by regulating intestinal microecological imbalance. It reinforces the immune barrier by adjusting the level of immune cells. This paper reviewed the characteristics of IMB injury in AP as well as its therapeutic principles and mechanisms with Chinese medicine, aiming to provide a theoretical and scientific basis for the in-depth study and rational application of Chinese medicine for the treatment of IMB injury in AP.

[Keywords] acute pancreatitis; intestinal mucosal barrier; traditional Chinese medicine; mechanisms; review

急性胰腺炎(AP)是临床上一种常见的急腹症,以腹痛、恶心呕吐、发热为主要临床特征。近年来随着经济的进步,人民的生活水平和饮食习惯发生了显著的变化,导致AP的发病率不断上升。过量饮酒、代谢性疾病(如高脂血症)、胆道结石相关病症等成为引起AP的常见原因^[1]。基于国际共识的2013年亚特兰大的分类标准^[2],AP包括早期和晚期,依据严重程度分成轻症急性胰腺炎(MAP),中症急性胰腺炎(MSAP)及重症急性胰腺炎(SAP)。AP发生的病理机制复杂,涉及到胰蛋白酶原早期异常激活,Ca²⁺离子超载,线粒体结构和功能障碍,自噬异常,持续的内质网应激反应,肠黏膜屏障受损,不饱和脂肪酸的过量累积等^[3],但肠黏膜屏障的破坏在AP中的重要影响受到广大临床医师的广泛重视。2012年欧洲危重病协会提出“急性胃肠道损伤”在危重症疾病中的作用,凸显了急性胃肠损伤(AGI)在SAP治疗中的重要地位^[4]。

研究发现,近60%的AP患者伴有肠黏膜屏障损伤,肠黏膜通透性(IP)增加,促使肠道细菌和内毒素(ET)迁移到血液或其他组织器官,伴随内皮细胞活化,炎症介质和细胞因子释放,加速AP的进展,导致胰腺可能出现坏死和感染,引发全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征,增加AP的死亡率^[5]。因此及时诊断并改善AP患者肠屏障功能障碍(IBFD),以减轻肠黏膜屏障损伤是治疗AP的关键环节。虽然肠黏膜屏障损伤在AP中得到了广泛的重视,但治疗仍缺乏有效的药物干预,确切的治疗手段及潜在的治疗靶点。目前在临床治疗中液

体复苏对肠黏膜屏障损伤的恢复有相应的疗效,但最佳液体复苏类型和输注速度仍缺乏有力的临床证据;抗生素能够预防AP肠源性感染,但容易破坏肠道菌群的稳态,不利于肠黏膜屏障的恢复;早期肠内营养支持治疗有一定的效果,但尚未能确定进行肠内营养的最佳时机;益生菌对肠黏膜屏障有良好的修复作用,然而有研究报告称,益生菌的使用可能会增加AP患者的死亡率^[6-7]。在西医存在较大局限性的情况下,中医药以独特的理论体系和丰富的实践经验在修复AP肠黏膜屏障损伤的治疗中发挥巨大的优势,中药单体、单味中药、中药复方、中药注射液等通过内服外用多种方式作用于AP肠黏膜屏障损伤的修复,治疗效果显著,得到广大的医师和患者的认可。因此中药治疗也被西医治疗AP的指南所认可和推荐^[8],且中医药治疗AP肠黏膜屏障损伤的研究已成为当下热点。本文查阅近5年国内外相关文献,就中药对AP肠黏膜屏障损伤的作用机制研究进展进行综述,旨在为中药治疗AP肠黏膜屏障的深入研究及临床上合理应用提供理论基础和科学依据。

1 AP的中医病因病机

AP属于中医学的“脾心痛”“结胸”“胰瘕”等范畴,病位在肝胆脾胃,涉及到肾和大小肠。本病多因过食肥甘厚味,饮食不节、胆石症所致,病邪为湿热毒瘀。AP常分为急性期和恢复期,急性期湿热蕴结中焦,导致脾胃壅滞,肠腑不通;气分热毒浸淫血脉,出现热壅血瘀的正盛邪实征象;而恢复期邪气过盛,耗伤阴阳之气,致使脾胃运化水谷精微失常,

气血生化乏源,出现虚实夹杂的征象。故治疗应当以急下攻邪,同时辅以益气养阴活血,达到祛邪不伤正,邪去则正安的效果。

2 AP时肠黏膜屏障变化

2.1 肠黏膜屏障 肠道稳态是由肠黏膜屏障、肠道内环境、肠道菌群代谢产物等共同构成的,且彼此之间相互作用而形成的一种动态平衡^[9]。肠黏膜屏障包括机械、化学、生物和免疫屏障,是机体屏障系统的重要组成部分。机械屏障是肠黏膜屏障最重要的一道屏障,主要由肠黏膜上皮细胞及细胞间紧密连接(TJ)结构组成。TJ由闭合蛋白(claudin),跨膜蛋白的咬合蛋白(occludin),闭锁小带蛋白-1(ZO-1),连接黏附分子(JAM)等多种整合蛋白构成,是决定肠黏膜通透性的关键因素^[10]。化学屏障主要是由各种消化液、肠黏膜绒毛分泌的黏液及肠道菌群分泌的酶类组成,其中黏液的主要成分黏液蛋白在抗原物质侵犯时,传递信号给树突状细胞,激发肠道黏膜的免疫应答反应,防止病原体造成肠黏膜屏障损伤。消化液胃酸可以抑制胃肠道内的细菌定植,胆汁酸盐结合肠道内细菌产生的内毒素,减少肠黏膜对其的吸收。此外溶菌酶可以破坏细菌细胞壁的 β -1,4糖苷键而溶解细菌。生物屏障是由宿主和正常的肠道菌群所形成的,彼此依赖且相互作用的微生态系统。乳酸杆菌和双歧杆菌是构成生物屏障的主要肠道菌群,对于维持肠道的无氧内环境稳态发挥重要作用。免疫屏障为肠道相关淋巴组织、弥散的免疫细胞及分泌型免疫球蛋白A(sIgA),转化生长因子- β (TGF- β),肠三叶因子(ITF/TFF3)等各种相关免疫分子组成,通过激活体液和细胞免疫,维持肠道免疫环境的稳定,阻止病原体对机体的损害^[11]。虽然各个屏障的结构不同,但通过相关的功能联系和作用机制,共同发挥抵抗有害物质对机体的侵袭作用。

2.2 AP时肠黏膜屏障损伤特点 AP发生时,胰蛋白酶的早期激活促使胰腺结构破坏,胰液分泌异常,病情进展为SAP时会释放出大量炎症细胞因子,导致肠道内环境稳态失衡,肠道菌群失调,肠黏膜屏障破坏。SAP发生时出现的IBFD涉及到肠黏膜结构的破坏和IP的增加。SAP时机体严重的应激和炎症反应会损害内脏神经功能,减少肠道蠕动,导致肠黏膜水肿,微绒毛高度、宽度和面积减少,毛细血管充血扩张,甚至造成破裂出血,同时肠上皮细胞坏死、脱落及细胞间TJ受损,肠道固有层变形、破坏和出血,凋亡细胞增多,会最终导致IP增

加^[12]。当IP达到一定水平,肠道有害菌群穿过损伤的肠黏膜向多个组织器官移位,引起肾、肺、肝脏的损伤,导致胰腺出现“二次”感染合并多器官功能障碍,同时肠道菌群代谢产生的ET容易通过受损的肠黏膜屏障进入血液循环,引发内毒素血症,加重SAP,这也是导致SAP后期患者出现死亡的主要原因^[13]。因此对于IBFD的早期诊断和治疗有助于改善SAP患者的预后。

3 中药治疗AP肠黏膜屏障损伤机制

3.1 AP肠黏膜屏障损伤的中医治则 针对AP肠黏膜屏障损伤,中医在临床治疗上多以“通”为立法原则,强调“六腑以通为用,以降为和,通则不痛”,以通里攻下为法,荡涤胃肠湿热,防止热毒发展炽盛,出现气血逆乱,脏腑衰败的危重征象;再辅助健脾疏肝理气,活血祛瘀解毒功效的中药,疏通全身经脉气机,清除体内瘀血阻滞之证,促使全身气血津液运行通畅。因此大黄牡丹汤、大承气汤、清胰汤及健脾益气类中药等成为治疗AP肠黏膜屏障损伤的临床常用方药^[14-15]。

3.2 中药对机械屏障的作用机制

3.2.1 改善肠道微循环障碍 AP时由于胰腺微循环障碍引起“第三间隙”液体丢失、低血容量、内脏血管收缩,导致远端器官小肠血流量和微循环灌注减少,血流速度下降,血液流变学发生显著变化,表现为大量液体外渗,血液浓缩,血浆黏度增加,血液沉降减慢,纤维蛋白原生成增多,造成毛细血管阻塞和微血栓形成。同时AP过度的炎症反应诱导的大量细胞因子和血管活性介质,造成白细胞在血管中黏附,毛细血管密度降低而通透性增加,引起肠道微循环障碍^[16]。因此AP时肠道微循环障碍是可能累及肠黏膜受损的主要原因之一。而中药主要通过抑制炎症反应,调节血液黏度而改善AP肠道微循环障碍。沙盈盈等^[17]发现活血清解汤可以降低血管活性物质和细胞因子D-二聚体,血栓素A₂(TXA₂),前列环素I₂(PGI₂)的水平,改善血液流变学的各项指标,从而阻断SAP微循环障碍级联反应。杨伟钦等^[18]实验研究发现参附注射液能够抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)的活性,降低炎症因子的表达而改善SAP大鼠的微循环障碍。而丹参注射液通过降低血液黏度而改善患者微循环障碍从而减轻SAP患者症状^[19]。

3.2.2 减轻肠道缺血-再灌注损伤 AP进展过程中,炎症刺激内皮细胞损伤导致毛细血管渗漏,引起肠道微循环障碍。肠道组织出现低灌注会诱发

肠缺血,而通过大量补液进行液体复苏过程中,又会使肠道出现再灌注。在缺血再灌注的过程中,肠道组织中的中性粒细胞被激活,引起氧自由基(OFR),磷脂酶 A_2 (PLA $_2$),血小板活化因子(PAF),花生四烯酸,一氧化氮(NO),高迁移率族蛋白1(HMGB1)等代谢产物释放,加重肠黏膜内皮细胞损伤和IBFD。同时由于肠黏膜上皮细胞缺血缺氧,相邻细胞间的TJ断裂,坏死的肠黏膜上皮细胞脱落导致肠黏膜通透性增加,为细菌的移位和内毒素释放入血提供了有利条件^[20]。

中药针对AP肠道缺血再灌注损伤主要通过改善肠道的血流灌注,调节代谢产物及肠上皮细胞间TJ蛋白的表达,而减轻肠黏膜屏障损伤。二胺氧化酶(DAO)是具有高度活性的细胞内酶,其活性在小肠缺血时下降,是反映小肠黏膜结构功能变化的重要指标。*D*-乳酸是细菌分解代谢的产物,其含量的变化反映肠黏膜屏障损伤的程度。研究发现中药大黄的有效成分大黄素能够减少SAP大鼠血清*D*-乳酸和DAO的水平,增加肠道内ZO-1, claudin-1和occludin蛋白的表达,从而降低肠黏膜的通透性,减轻肠黏膜损伤。大黄附子汤同时能够降低血清*D*-乳酸含量和DAO活性而改善肠黏膜屏障^[21-22]。清胰汤可以有效降低肠道组织PLA $_2$ 水平,通过下调肌球蛋白轻链激酶(MLCK)的表达,同时提高肠黏膜TJ蛋白的表达,从而维持上皮细胞间TJ的完整性,降低细胞骨架结构的损坏程度,发挥保护肠道机械屏障的功能^[23]。通腑消涤饮协定方保留灌肠通过调控SAP患者血清*D*-乳酸,乳脂球表皮生长因子8(MFG-E8),同型半胱氨酸(Hcy)水平,升高小肠黏膜绒毛高度和深度,降低肠道通透性而有效恢复肠道缺血再灌注损伤引起的肠黏膜屏障损伤^[24]。

3.2.3 减轻氧化应激反应 胰腺炎微循环障碍引起的肠道缺血再灌注损伤的主要后果是氧化应激反应,此过程会导致大量活性氧(ROS)产生,抗氧化系统的耗竭和抑制^[25]。SAP时,缺血的肠道组织ATP迅速下降,产生的次黄嘌呤会导致大量的具有细胞毒性的OFR释放,当肠道恢复再灌注时,肠黏膜上皮细胞的黄嘌呤脱氢酶转变为黄嘌呤氧化酶,再次产生大量的OFR^[26-27]。OFR可以降解核酸、氨基酸和脂质,通过脂质过氧化作用产生具有细胞毒性的脂质过氧化产物丙二醇(MDA),造成肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素(IL)和PAF的释放,抗氧化物质超氧化物歧化酶(SOD)减少,SOD活性和谷胱甘肽含量降低,导致肠黏膜上皮细胞结构和功

能破坏,加重肠黏膜屏障损伤^[28]。肠黏膜氧化应激反应可能在AP肠黏膜屏障损伤中扮演重要角色。

中药主要通过清除OFR来减轻AP肠黏膜氧化应激反应。胡黄连苷II是从胡黄连提取的环烯醚萜类化合物,具有清除OFR而的作用而发挥抗炎和抗氧化特性^[29]。研究发现胡黄连苷II提高SAP大鼠血清过氧化氢酶(CAT),SOD和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的水平,降低血清MDA水平,表明胡黄连苷II治疗增加SAP诱导的肠屏障损伤的抗氧化特性。此外大黄牡丹汤亦可降低SAP患者血清脂质过氧化物(LPO)水平,升高血清SOD和CAT水平而改善SAP氧化应激反应,清除OFR而发挥抗氧化的作用^[30]。古凌燕等^[31]研究发现参麦注射液有调节炎症因子,减轻氧化应激反应的作用,可以减少SAP大鼠小肠TNF- α ,MDA含量,提高IL-10的水平,逆转SOD活性下降,抑制OFR的产生而有效抑制氧化应激,从而保护SAP肠黏膜屏障损伤。

3.2.4 减少细胞因子和炎症介质的释放 AP时肠黏膜屏障受到致病菌的刺激,肠黏膜的巨噬细胞会释放炎症介质和细胞因子阻止肠道细菌和ET的侵犯,然而细胞因子和炎症介质的过度释放会加重肠黏膜屏障的损伤。在AP的进展过程中,炎症效应因子主要有TNF- α , IL-6, IL-1 β , NF- κ B, HMGB1, PAF等。TNF- α 是AP时最早升高的炎症因子,其能够诱导IL-6, IL-1 β 等细胞因子的产生,促进蛋白酶, OFR的增加,使PLA $_2$ 激活分解花生四烯酸,从而引起炎症级联反应,损伤肠黏膜^[32-33];同时TNF- α 能够激活NF- κ B引起ZO-1的下调和连接位点改变,提高MLCK表达而增加肠黏膜的通透性^[34]。HMGB1能够与晚期糖基化终产物受体和Toll样受体(TLR)结合,激活下游的炎症通路而参与炎症疾病的发展。其水平变化能够反映AP的严重程度,是判断肠黏膜屏障损伤的重要标志物。

目前中药单体及复方在减轻AP肠黏膜屏障炎症反应的研究颇多,作用机制多体现为对TNF- α , IL-1 β 和IL-6等炎症介质的影响,部分可以调节信号通路。其中茯苓多糖可以抑制Janus酪氨酸蛋白激酶2(JAK2)/信号转导及转录激活因子3(STAT3)通路,减少AP大鼠血清TNF- α , IL-1 β 和IL-6水平,减轻AP大鼠肠道黏膜炎性反应,从而缓解肠黏膜屏障损伤^[35]。大黄素通过抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-1(Caspase-1)的表达,减少IL-1 β 和IL-18的释放,减轻炎症反应,提高肠道免疫力,从而减轻胰腺和肠黏膜的损伤^[36]。胡黄连苷II可以减少

SAP诱导的肠屏障损伤中TLR依赖性磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/NF- κ B的信号传导^[29]。钦丹萍等^[37]发现早期运用大承气汤加味方通腑导滞能有效减少SAP模型大鼠TNF- α 的释放,而治疗全过程中应用能有效抑制小肠HMGB1表达,降低肠系膜淋巴结(MLNs)移位的阳性率,保护SAP大鼠肠黏膜屏障,提高其生存率。大黄牡丹汤调控TLR/髓样分化因子88(MyD88)/NF- κ B信通路,下调髓系细胞触发受体-1(TREM-1)的表达,减少促炎因子的释放,从而减轻SAP肠道炎症反应^[38]。清下化瘀方可作用于p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/活性转录因子2(ATF2)信号分子,降低其阳性表达,减少炎症介质释放^[39]。

3.2.5 抑制肠上皮细胞过度凋亡 肠黏膜上皮细胞增殖和凋亡之间的平衡维持肠黏膜屏障的稳定性。凋亡是机体的保护机制,受到抑制时会导致肠上皮增生、增厚甚至癌变;而过度凋亡时,肠黏膜上皮细胞的修复和再生能力受阻,引起IBFD。SAP患者肠道缺血缺氧时会致使OFR释放,引起的细胞内线粒体功能障碍,出现钙超载,细胞水肿和细胞间TJ和骨架破坏,细胞内酶活化,增加细胞内环腺苷酸(cAMP)的含量而促进细胞凋亡^[40]。同时严重的肠黏膜氧化应激反应和活化的Caspase-3途径会加重肠黏膜细胞的凋亡,导致肠屏障功能障碍^[25,41]。TNF- α 和IL-6等炎症介质会造成肠蠕动减缓和肠上皮细胞受损,促使肠道内的细菌黏附增殖,改变肠黏膜的通透性,诱导肠黏膜上皮细胞凋亡^[42-43]。

发生SAP时,肠黏膜上皮细胞线粒体膜受到损伤甚至破裂,导致细胞凋亡因子释放,同时线粒体跨膜电位受损,线粒体通透性转换孔(MPTP)广泛开放,细胞内腺苷三磷酸(ATP)会迅速耗竭,破坏细胞能量代谢,导致细胞死亡^[44-45]。中药复方大黄附子汤通过减少肠黏膜上皮细胞MPTP的开放而减轻肠上皮细胞损伤^[22]。大黄素增加SAP大鼠肠道中miR-218a-5p的表达来调节Notch1和Ras同源基因家族成员A(RhoA)/Rho关联含卷曲螺旋结合蛋白激酶1(ROCK1)通路活性,降低肠内凋亡相关基因活性而抑制肠上皮细胞凋亡^[21]。Caspase-3和B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)是两种具有促凋亡和抗凋亡作用的关键蛋白^[46]。研究发现甘遂可以抑制SAP大鼠回肠组织Caspase-3蛋白的升高和Bcl-2蛋白的减少,调节回肠组织HMGB1和MFG-E8的表达而减轻SAP引起的肠道形态学异常改变,同时抑制炎症因子TNF- α , IL-1 β , IL-6的水平,减少回肠组织的细

胞凋亡,从而保护肠黏膜屏障^[47]。庄肇滕等^[19]发现丹参注射液通过减少SAP大鼠炎症细胞的浸润,抑制OFR的释放,下调TNF- α 水平,减少回肠组织肠黏膜细胞的凋亡,从而改善IP,减少细菌和内毒素的移位,防止炎症介质对胰腺二次打击。

3.3 中药对化学屏障的作用机制 促进胃肠功能恢复,缩短开放肠内营养时间。AP进展过程中,机体处于感染应激及高代谢消耗状态,常会出现胃肠蠕动减慢、腹胀、肠麻痹的征象。加上长期的禁食水,胃肠减压或者肠外营养(TPN),造成胃肠道的消化液分泌减少,对肠道致病菌的杀灭作用减弱,损伤肠道的化学屏障;同时肠道营养供给减少,肠黏膜绒毛萎缩,肠道上皮细胞间TJ分离,合成的TGF- β 和蛋白质含量下降,导致肠黏膜屏障破坏^[48]。中药复方大黄芒硝散^[49]、清下化瘀方^[50]、清胰汤^[51]能够改善SAP患者腹胀、腹痛、恶心呕吐、便秘等症状,及时促进胃肠道功能恢复,缩短开放肠内营养时间,减轻肠道炎症,从而减轻肠黏膜屏障损伤。大柴胡汤联合血必净注射液能够抑制胃泌素和血管活性肠肽的分泌,增加胃动素的水平,从而增强胃肠动力尽早恢复SAP患者胃肠功能,缩短肠内营养达标时间,改善SAP患者的肠黏膜化学屏障^[52]。

3.4 中药对生物屏障的作用机制 调节肠道菌群微生态失衡。正常的肠道菌群刺激TLR诱导肠上皮细胞增殖,加强肠上皮细胞间的TJ,减少有害菌对肠黏膜的损伤。同时肠道有益菌的代谢产物短链脂肪酸(SCFA)为肠上皮细胞供应能量,刺激T细胞产生TGF- β 和IL-10,抑制肠道免疫炎症反应,维持肠黏膜的稳态。AP时,肠道蠕动能力减弱,无法及时清除肠道致病菌,导致肠道菌群紊乱和SCFA含量下降,包括机会性致病菌如大肠埃希菌-志贺氏菌的过度表达和有益菌属如双歧杆菌的减少^[53]。当肠道菌群失调时,肠道炎症和免疫反应失衡会导致肠黏膜屏障破坏,进而加重AP的严重程度^[54]。因此恢复肠道菌群的稳态,保护肠道屏障是防治AP进展的重要靶点。

中药主要通过调节肠道菌群多样性和丰富度来保护肠黏膜生物屏障。研究显示胡黄连苷II可以增加SAP大鼠乳酸杆菌和普雷沃菌的水平,降低螺杆菌和埃希氏菌的比例,提示胡黄连苷II能够改善SAP诱导的肠道菌群紊乱^[29]。胡炜等^[55]采用16SrDNA基因测序技术发现清胰汤和姜黄素可有效减少厚壁菌、毛螺菌的数量,增加乳酸菌和拟杆菌的含量,从而调节肠道微生态平衡,阻止有害菌

在肠道的定植,保护肠黏膜生物屏障。此外大柴胡汤^[56]和桃核承气汤^[57]可以降低大肠埃希菌和肠球菌的数量,增加肠道优势菌群双歧杆菌和乳酸菌的数量,从而减轻肠黏膜生物屏障损伤。

3.5 对免疫屏障的作用机制 调节免疫细胞水平。sIgA是肠上皮细胞表面黏液的主要成分,能够阻止细菌附着于肠黏膜上皮而防止细菌易位,同时减缓病毒的繁殖,保护肠黏膜上皮细胞,具有重要的免疫屏障作用。也是阻止病原微生物入侵机体的重要防线。发生SAP时,肠内营养补充不足,而肠道的免疫反应会严重损耗免疫细胞的能量,导致sIgA数量减少,黏液分泌不足使肠道免疫屏障受损,诱发细菌移位^[58]。此外,SAP过程中释放的炎症介质和细胞因子直接或间接诱导肠派氏淋巴结中T淋巴细胞的凋亡,引起肠道免疫功能损伤。研究发现SAP的大鼠肠道粪便中sIgA的含量下降,同时CD4⁺/CD8⁺降低,及肠黏膜上皮固有层的CD3⁺,

CD4⁺T淋巴细胞减少,导致肠黏膜免疫防护系统破坏,无法清除肠道致病菌和内毒素,导致IBFD^[59]。中药通过增加sIgA和免疫细胞的水平而增强肠黏膜免疫屏障的功能。江勇等^[60]研究发现白术多糖可以降低SAP大鼠CD8⁺T细胞亚群,增加小肠黏膜CD4⁺,CD4⁺/CD8⁺及sIgA的水平,从而调节T细胞亚群的比例,改善SAP肠黏膜免疫屏障功能而发挥保护肠黏膜的作用。大黄游离总蒽醌通过下调NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体的表达、增加sIgA的水平、减少调节性T细胞(Tregs)的数量及恢复辅助性T细胞(Th)1/Th2平衡来调节肠黏膜免疫功能^[61]。健脾益气方通过增加CD4⁺,CD4⁺/CD8⁺及Treg的水平,有效改善患者的细胞免疫功能;同时降低血清TNF- α ,IL-6,C反应蛋白(CRP)及DAO和D-乳酸的水平,减轻机体的炎症反应,改善SAP患者肠黏膜屏障损伤^[62]。

中药治疗AP时肠黏膜屏障损伤机制见表1。

表1 中药治疗AP时肠黏膜屏障损伤机制

Table 1 Mechanism of intestinal mucosal barrier injury in treatment of AP with Chinese medicine

名称	作用靶点	作用机制	参考文献
大黄素	D-乳酸,DAO,ZO-1,claudin-1,occludin,Caspase-1,IL-1 β 和IL-18,miR-218a-5p,Notch1,RhoA/ROCK1	减轻肠道缺血再灌注损伤;减少细胞因子和炎症介质释放;抑制肠上皮细胞过度凋亡	[21,36]
大黄游离总蒽醌	NLRP3炎症小体,sIgA,Tregs,Th1/Th2	调节免疫细胞水平	[61]
茯苓多糖	JAK2/STAT3,TNF- α ,IL-1 β 和IL-6	减少细胞因子和炎症介质释放	[35]
胡黄连苷II	OFR,SOD,CAT,GSH-Px,MDA,TLR/PI3K/Akt/NF- κ B,乳酸杆菌,普雷沃菌,螺杆菌,大肠埃希菌	减轻氧化应激反应;减少细胞因子和炎症介质释放;调节肠道菌群微生态失衡	[29]
白术多糖	TLR4/PI3K/Akt/NF- κ B信号通路,CD8 ⁺ ,CD4 ⁺ ,CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ,sIgA	调节免疫细胞水平	[60]
姜黄素	厚壁菌,毛螺菌,乳酸菌和拟杆菌	调节肠道菌群微生态失衡	[56]
甘遂	Caspase-3,Bcl-2,HMGB1,MFG-E8,TNF- α ,IL-1 β ,IL-6	减少细胞因子和炎症介质释放;抑制肠上皮细胞过度凋亡	[47]
清胰汤	PLA2,MLCK,临床症状,厚壁菌,毛螺菌,乳酸菌,拟杆菌	减轻肠道缺血再灌注损伤;促进胃肠道功能恢复,缩短开放肠内营养时间;调节肠道菌群微生态失衡	[23,51,56]
大承气汤	TNF- α ,HMGB1	减少细胞因子和炎症介质释放	[37]
大黄牡丹汤	LPO,SOD,CAT,OFR,TLR/MyD88/NF- κ B通路,TREM-1	减轻氧化应激反应;减少细胞因子和炎症介质释放	[30,38]
大黄附子汤	D-乳酸,DAO,MPTP	减轻肠道缺血再灌注损伤;抑制肠上皮细胞过度凋亡	[22]
活血清解汤	D-二聚体,TXA ₂ ,PGI ₂ ,血液流变学	改善肠道微循环障碍	[17]
参附注射液	NF- κ B,TNF- α ,IL-1 β ,IL-6	改善肠道微循环障碍	[18]
丹参注射液	血液黏度,OFR,TNF- α	改善肠道微循环障碍;减轻氧化应激反应;抑制肠上皮细胞过度凋亡	[19]
参麦注射液	TNF- α ,MDA,IL-10,SOD,OFR	减轻氧化应激反应	[28,31]
清下化痰方	p38 MAPK/ATF2信号通路	减少细胞因子和炎症介质释放;促进胃肠道功能恢复,缩短开放肠内营养时间	[39,50]
大柴胡汤	胃泌素,血管活性肠肽,胃动素,大肠埃希菌,肠球菌,双歧杆菌,乳酸菌	促进胃肠道功能恢复,缩短开放肠内营养时间;调节肠道菌群微生态失衡	[53,57-58]
大黄芒硝散	临床症状	促进胃肠道功能恢复,缩短开放肠内营养时间	[49]
健脾益气方	D-乳酸,DAO,Treg,TNF- α ,IL-6,CRP,CD4 ⁺ ,CD4 ⁺ /CD8 ⁺	减少细胞因子和炎症介质释放;调节免疫细胞水平	[62]
桃核承气汤	大肠埃希菌,肠球菌,双歧杆菌,乳酸菌	调节肠道菌群微生态失衡	[59]
通腑消痰饮协定方	D-乳酸,MFG-E8,Hcy	减轻肠道缺血再灌注损伤	[24]

4 结语

目前中药对AP肠黏膜屏障损伤的保护和修复作用研究日益广泛和成熟,从药物形式上,包括中药单体、单味中药、中药复方及中药注射液均有应用和研究,同时给药途径也变得丰富,由传统的口服和灌肠给药变为鼻饲法,通过放置的鼻空肠营养管给予中药汤剂,避免口服中药在胃内滞留刺激胰腺分泌而加重胰腺炎。此外还有穴位贴敷、静脉滴注等方式。从作用机制上,从表格中发现中药具有多靶点、多途径、多层次的作用特点,且中药研究多集中于大黄及其相关复方,主要通过作用于AP肠黏膜机械屏障损伤的修复,而在化学、生物和免疫屏障中的研究相对较少,因此今后还需加强在这些方面的研究。此外中药复方因其药物数量多且药理成分和化学成分复杂,难以全面阐明其发挥疗效的具体靶点和信号通路;中药单体是中药有效成分的高度浓缩,虽然具有明确的物理和化学性质,但其具体作用机制研究还不够全面和完善,对于临床治疗AP的真实疗效、最佳时机和途径还有待深入挖掘,所以未能在临床上进行广泛的应用。因此今后应当利用分子生物学和细胞生物学等新方法和新技术,同时借助网络药理学分析,对中药单体、中药组方特点及药物相互作用机制进行深入挖掘,以更好地掌握中药对AP肠黏膜屏障损伤的干预机制,为AP的防治和新药的开发提供更加充分的理论和实践依据。

[参考文献]

[1] LU W W, CHEN X, NI J L, et al. The role of gut microbiota in the pathogenesis and treatment of acute pancreatitis: a narrative review[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(3): 3445-3451.

[2] BANKS P A, BOLLEN T L, DERVENIS C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [J]. *Gut*, 2012, 62 (1) : 102-111.

[3] 郑智,曲元旭,丁乙轩,等. 急性胰腺炎发病机制的研究进展[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2021, 27(2) : 152-155.

[4] 王艳,王建荣,唐晟,等. 危重患者急性胃肠损伤现状及影响因素的调查研究[J]. *国际消化病杂志*, 2017, 37(1): 54-58.

[5] CAPURSO G, ZERBONI G, SIGNORETTI M, et al. Role of the gut barrier in acute pancreatitis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(Suppl): S46-S51.

[6] LANCET T. Expression of concern—Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9718): 875-876.

[7] LEE P J, PAPACHRISTOU G I. New insights into acute pancreatitis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(8): 479-496.

[8] 杜奕奇,陈其奎,李宏宇,等. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019年,沈阳)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(12): 2706-2711.

[9] REN Z, GUO C, YU S, et al. Progress in mycotoxins affecting intestinal mucosal barrier function[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2777.

[10] 张男男,侯瑞丽,李可欣,等. 肠道黏膜机械屏障在酒精性肝损伤中的作用研究进展[J]. *现代预防医学*, 2019, 46(12): 2223-2226.

[11] 邢肖伟,陶金华,江曙,等. 肠道菌群影响黏膜屏障结构与功能的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2018, 30(6): 725-730.

[12] MANTI S, CUPPARI C, TARDINO L, et al. HMGB1 as a new biomarker of celiac disease in children: a multicenter study[J]. *Nutrition*, 2017, 37: 18-21.

[13] ZHANG Y, SHAO F, GUAN Z, et al. Overexpression of miR-99a alleviates intestinal mucosal barrier injury in rats with severe acute pancreatitis[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2021, 41(2): 72-80.

[14] 刘凤斌,胡玲,陈苏宁,等. 消化系统常见病急性胰腺炎中医诊疗指南(基层医生版)[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(4): 1906-1913.

[15] 许雅青,吴月滢,李小雅,等. 健脾类中药修复肠黏膜屏障损伤的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(14): 235-241.

[16] WILKMAN E, KAUKONEN K M, PETTILA V, et al. Early hemodynamic variables and outcome in severe acute pancreatitis: a retrospective single-center cohort study[J]. *Pancreas*, 2013, 42(2): 272-278.

[17] 沙盈盈,梁超,朱晓明,等. 活血清解汤早期干预对重症急性胰腺炎患者血液流变学及D二聚体、血栓素A₂、前列环素I₂的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(4): 678-681.

[18] 杨伟钦,李培武,米红,等. 参附注射液对重症急性胰腺炎大鼠心肌的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(7): 159-164.

[19] 庄肇滕,贾杰. 丹参注射液联合美常安对重症急性胰腺炎大鼠回肠黏膜的影响[J]. *中成药*, 2018, 40(11): 2543-2547.

[20] ZHAO S, YANG J, LIU T, et al. Dexamethasone inhibits NF- κ B p65 and HMGB1 expression in the

- pancreas of rats with severe acute pancreatitis[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6):5345-5352.
- [21] TAN Y, ZHANG W, WU H Y, et al. Effects of emodin on intestinal mucosal barrier by the upregulation of miR-218a-5p expression in rats with acute necrotizing pancreatitis[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2020, doi:10.1177/2058738420941765.
- [22] KANG X, LIANG Z, LU X, et al. Dai-Huang-Fu-Zi-Tang alleviates intestinal injury associated with severe acute pancreatitis by regulating mitochondrial permeability transition pore of intestinal mucosa epithelial cells[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, doi:10.1155/2017/4389048.
- [23] 张经文. 肠道机械屏障损伤在重症急性胰腺炎发病机制中的作用及不同因素干预的实验研究[D]. 大连:大连医科大学, 2015.
- [24] 柯蒙霞. 通腑消涤饮协定方保留灌肠联合血液净化治疗重症急性胰腺炎临床研究[J]. *新中医*, 2019, 51(9):102-106.
- [25] TIAN R, TAN J, WANG R, et al. The role of intestinal mucosa oxidative stress in gut barrier dysfunction of severe acute pancreatitis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(3):349-355.
- [26] MITTAL A, PHILLIPS A R J, LOVEDAY B, et al. The potential role for xanthine oxidase inhibition in major intra-abdominal surgery[J]. *World J Surg*, 2008, 32(2):288-295.
- [27] HOU C W, LEE Y C, HUNG H F, et al. Longan seed extract reduces hyperuricemia via modulating urate transporters and suppressing xanthine oxidase activity[J]. *Am J Chin Med*, 2012, 40(5):979-991.
- [28] BOUZID D, GARGOURI B, MANSOUR R, et al. Oxidative stress markers in intestinal mucosa of Tunisian inflammatory bowel disease patients[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2013, 19(3):131-135.
- [29] PIAO X, LIU B, SUI X, et al. Picoside II improves severe acute pancreatitis-induced intestinal barrier injury by inactivating oxidative and inflammatory TLR4-Dependent PI3K/Akt/NF-kappaB signaling and improving gut microbiota[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, doi:10.1155/2020/3589497.
- [30] 周健, 高淳, 唐学典. 大黄牡丹汤加减治疗急性胰腺炎对机体炎症和应激反应的影响[J]. *中医药信息*, 2017, 34(1):62-66.
- [31] 古凌燕, 宋振顺. 参麦注射液对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障功能的保护作用[J]. *川北医学院学报*, 2018, 33(4):557-560.
- [32] WANG Y, HAN G, CHEN Y, et al. Protective role of tumor necrosis factor (TNF) receptors in chronic intestinal inflammation: TNFR1 ablation boosts systemic inflammatory response[J]. *Lab Invest*, 2013, 93(9):1024-1035.
- [33] 苗利辉, 宋青, 刘辉, 等. 白细胞介素-6对重症急性胰腺炎早期判别预后的作用研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(4):238-241.
- [34] BILLMEIER U, DIETERICH W, NEURATH M F, et al. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(42):9300-9313.
- [35] 石振国, 苏锦, 任永乐, 等. 茯苓多糖对急性胰腺炎大鼠肠道屏障功能损伤和炎性反应的作用[J]. *海南医学*, 2017, 28(3):356-359.
- [36] NING J W, ZHANG Y, YU M S, et al. Emodin alleviates intestinal mucosal injury in rats with severe acute pancreatitis via the Caspase-1 inhibition[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2017, 16(4):431-436.
- [37] 钦丹萍, 魏霞, 方国栋, 等. 全程应用大承气汤加味方对重症急性胰腺炎模型大鼠肠黏膜屏障的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(12):1482-1489.
- [38] 沈丽娟, 吴锡平, 王金桂, 等. 大黄牡丹汤对脓毒症急性肠功能障碍大鼠肠黏膜系细胞触发受体-1表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(2):20-27.
- [39] 孔婧, 王晓素, 周秉舵, 等. 清下化痰方改善重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障功能及对p38MAPK/ATF2信号通路的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(11):1372-1377.
- [40] BOOTH D M, MURPHY J A, MUKHERJEE R, et al. Reactive oxygen species induced by bile acid induce apoptosis and protect against necrosis in pancreatic acinar cells[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(7):2116-2125.
- [41] 程宇凌, 任艳萍. Caspase-3和核因子- κ B在细胞凋亡外途径中的双向作用研究进展[J]. *广东医学*, 2016, 37(18):2837-2840.
- [42] HAN T, LI X, CAI D, et al. Effect of glutamine on apoptosis of intestinal epithelial cells of severe acute pancreatitis rats receiving nutritional support in different ways[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(3):503-509.
- [43] CHEN X, ZHAO H, FU X, et al. Glucagonlike peptide 2 protects intestinal barrier in severe acute pancreatitis through regulating intestinal epithelial cell proliferation and apoptosis[J]. *Pancreas*, 2012, 41(7):1080-1085.
- [44] ALAVIAN K N, BEUTNER G, LAZROVE E, et al. An uncoupling channel within the c-subunit ring of the

- F1FO ATP synthase is the mitochondrial permeability transition pore[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(29):10580-10585.
- [45] CHO S W, PARK J S, HEO H J, et al. Dual modulation of the mitochondrial permeability transition pore and redox signaling synergistically promotes cardiomyocyte differentiation from pluripotent stem cells[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(2):e000693.
- [46] ZHU M, GUO M, FEI L, et al. 4-phenylbutyric acid attenuates endoplasmic reticulum stress-mediated pancreatic beta-cell apoptosis in rats with streptozotocin-induced diabetes[J]. *Endocrine*, 2014, 47(1):129-137.
- [47] QIC C, LIU K, LI X, et al. Restoration of intestinal mucosal in *Euphorbia kansui*-treated severe acute pancreatitis rats is based on HMGB1/MFG-E8 expression [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2020, doi: 10.2174/1389201021666201218130440.
- [48] 田拂晓,王兆娟,朱智云,等. 含谷氨酰胺肠内营养及奥曲肽对老年重症急性胰腺炎患者肠黏膜屏障的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(15):3221-3224.
- [49] 林震群,黄泽辉,周文博. 大黄芒硝散外敷对重症急性胰腺炎肠功能障碍患者肠功能的影响[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(8):937-939.
- [50] 孔婧,王晓素,杜奕奇,等. 清下化痰方联合西医常规疗法对中重度急性胰腺炎患者胃肠道功能及预后评分系统的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(9):55-59.
- [51] 陈英杰,谢良杰,张宏伟,等. 清胰汤鼻空肠管滴入辅助治疗急性胰腺炎的临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(23):166-170.
- [52] 罗孝全. 大柴胡汤联合血必净注射液治疗早期重症急性胰腺炎疗效及对胃肠功能的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(21):2348-2351.
- [53] 满意,常加伟,汤亲青. 重症急性胰腺炎不同病程的细菌移位及肠道菌群组成结构的变化研究[J]. *中国急救医学*, 2019, 39(1):71-76.
- [54] ZHU Y, HE C, LI X, et al. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice[J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54(4):347-358.
- [55] 胡炜,刘洪斌,王曼雪,等. 清胰汤和姜黄素调整肠道微生态对重症急性胰腺炎的治疗机制[J]. *天津医药*, 2018, 46(11):1155-1160.
- [56] 杨斌,李宝乐. 大柴胡汤保留灌肠对急性胰腺炎疗效及肠道菌群失调预防作用的观察[J]. *中国中医急症*, 2019, 28(11):2035-2037.
- [57] 刘丽,刘大晟,吴先林. 桃核承气汤对重症急性胰腺炎大鼠肠道功能的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2018, 35(1):106-111.
- [58] ZHANG X P, ZHANG J, SONG Q L, et al. Mechanism of acute pancreatitis complicated with injury of intestinal mucosa barrier[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2007, 8(12):888-895.
- [59] QIAO S F, LU T J, SUN J B, et al. Alterations of intestinal immune function and regulatory effects of *L*-arginine in experimental severe acute pancreatitis rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(39):6216-6218.
- [60] 江勇,朱大侠,刘礼剑. 白术多糖通过调控 TLR4/NF- κ B 信号通路对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜免疫屏障的影响[J]. *中成药*, 2021, 43(3):624-629.
- [61] XIONG Y, CHEN L, LING F, et al. Free total rhubarb anthraquinones protect intestinal injury via regulation of the intestinal immune response in a rat model of severe acute pancreatitis [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:75.
- [62] 许迪,李丽,冯子南,等. 健脾益气汤对重症急性胰腺炎患者免疫功能、炎症反应及肠道黏膜屏障功能的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(20):58-62.

[责任编辑 王鑫]