



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.011
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.011
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(9):1103-1108.

· 基础研究 ·

紫草素对大鼠重症急性胰腺炎并发急性肺损伤的抑制作用

王泽普¹, 彭彦辉¹, 脱红芳¹, 胡湧渤²

(河北省人民医院 1. 肝胆外科 2. 医务处, 河北 石家庄 050057)

摘要

目的: 探讨紫草素对大鼠急性胰腺炎 (SAP) 并发急性肺损伤 (ALI) 的抑制作用。

方法: 将 24 只雄性 SD 大鼠随机均分为对照组、模型组和治疗组。模型组与治疗组大鼠采用逆行胰胆管注入 4% 牛磺胆酸钠溶液的方法诱导 SAP, 对照组行假手术。治疗组大鼠在模型制备前 2 h 给予紫草素 (50 mg/kg) 灌胃, 其余两组大鼠则以相同方式给与同体积的溶剂。术后 6 h 处死各组动物收集血、胰腺与肺组织标本, 观察胰腺与肺组织病理学变化, 检测血清中 TNF- α 、IL-6 水平, 肺组织湿干比以及肺组织中 PI3K、磷酸化 PI3K (p-PI3K)、NF- κ B 的表达。

结果: 对照组大鼠胰腺与肺组织均未见异常, 模型组与治疗组胰腺与肺组织出现明显的病理改变, 但治疗组胰腺与肺组织的病变程度均明显小于模型组, 各组间胰腺与肺组织病理评分均有统计学差异 (均 $P < 0.05$)。与对照组比较, 模型组与治疗组血清 TNF- α 与 IL-6 水平、肺组织湿干比、肺组织 p-PI3K/PI3K 与 NF- κ B 表达量均明显升高 (均 $P < 0.05$), 但治疗组以上指标的变化程度均明显小于模型组 (均 $P < 0.05$)。

结论: 紫草素对大鼠的 SAP 及其并发的 ALI 均有抑制作用, 其机制可能与减少炎症因子的释放以及降低肺组织 PI3K-Akt-NF- κ B 通路活化有关。

关键词

胰腺炎, 急性坏死性; 肺损伤; 紫草素; 大鼠

中图分类号: R657.5

Inhibitory effect of shikonin against severe acute pancreatitis and associated acute lung injury in rats

WANG Zepu¹, PENG Yanhui¹, TUO Hongfang¹, HU Yongbo²

(1. Department of Hepatobiliary Surgery 2. Division of Medical Affairs, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050057, China)

Abstract

Objective: To investigate the inhibitory effect of shikonin on severe acute pancreatitis (SAP) and associated acute lung injury (ALI) in rats.

Methods: Twenty-four male SD rats were equally randomized into the control group, model group and treatment group. Rats in both model group and treatment group underwent SAP induction by retrograde pancreaticobiliary duct injection of 4% sodium taurocholate, while those in control group underwent a sham operation. Rats in treatment group were administered with shikonin (50 mg/kg) by gavage 2 h before model creation, while rats in the other two groups received vehicle of the same volume by the same fashion. Six hours after operation, rats

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目 (C2008001284)。

收稿日期: 2018-10-22; **修订日期:** 2019-08-04。

作者简介: 王泽普, 河北省人民医院主治医师, 主要从事肝胆胰脾外科方面的研究。

通信作者: 彭彦辉, Email: yhpeng1858@sina.com

in each group were sacrificed and the blood samples as well as the pancreatic and lung tissue specimens were collected. The pathological changes in pancreatic and lung tissues were observed, the lung wet/dry weight ratio, the serum levels of TNF- α IL-6, and the expression levels of PI3K, phosphorylated PI3K (p-PI3K) and NF- κ B in lung tissue were determined.

Results: No abnormalities were observed in the pancreatic and lung tissues from control group, while evident pathological lesions were found in the pancreatic and lung tissues from either model group or treatment group, but the degrees of pathological changes in both pancreatic and lung tissues from treatment group were milder than those from model group. There were significant differences in the pathological scores for pancreatic and lung tissues among the groups (all $P < 0.05$). The serum levels of TNF- α and IL-6, the lung wet/dry weight ratios, as well as the p-PI3K/PI3K and NF- κ B expression levels in the lung tissues in both model group and treatment group were significantly increased compared with control group (all $P < 0.05$), but the changing amplitudes of above variables in treatment group were smaller than those in model group (all $P < 0.05$).

Conclusion: Shikonin has inhibitory effect against both SAP and associated ALI in rats. The mechanism may be related to its reducing the release of inflammatory factors and suppressing the activation of PI3K-Akt-NF- κ B pathway in the lung tissue.

Key words Pancreatitis, Acute Necrotizing; Lung Injury; SHIKONIN; Rats

CLC number: R657.5

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是临床常见的急腹症, 严重者可发生全身炎症反应综合征, 发展为重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP), 病情凶险, 病程复杂。急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是 SAP 的严重并发症之一。超过 50% 的 SAP 患者会出现严重的肺部并发症^[1]。SAP 早期死亡患者中, 60% 死于呼吸衰竭^[2]。IL-6、TNF- α 是参与 SAP 并发 ALI 时的重要炎症因子, 可以预测 ALI 的进展^[3]。很多研究已表明, PI3K/Akt、NF- κ B 是与 ALI 发展相关的下游炎症信号通路, 下调 PI3K/Akt 和 NF- κ B 的活化可降低牛磺胆酸钠诱导的 ALI 大鼠的促炎细胞因子水平^[4]。亦有研究发现使用 PI3K/Akt 抑制剂可降低败血症模型小鼠的血清炎症因子水平, 增加小鼠的生存率^[5-6]。

紫草素是存在于植物紫草根中的一种萘醌类化合物。近年来, 多项研究^[7-8]表明紫草素对关节炎、神经系统疾病、心血管疾病及败血症等炎症反应有很好的治疗作用。其机制可能与下调白三烯 B₄ 的合成、抑制肥大细胞去颗粒作用、抑制中性粒细胞呼吸爆发, 破坏磷脂酰肌醇信号通路和下调 NF- κ B 活化等有关^[9]。Bai 等^[10-11]证实, 紫草素可以抑制脂多糖诱导的肺损伤小鼠肺组织 NF- κ B 活化, 减少 TNF- α 的产生。也有研究^[12]发现紫草素

可抑制 PI3K 和 Akt 的磷酸化。那么, 紫草素对 SAP 及其并发的 ALI 是否有类似治疗作用及其机制尚未明确。本研究旨在明确紫草素在 SAP 及其并发的 ALI 中的作用, 并探讨其与 PI3K/Akt、NF- κ B 之间的关系。

1 材料与方法

1.1 实验动物与材料

健康雄性清洁级 SD 大鼠 24 只, 体质量 200~250 g, 购于河北医科大学动物中心, 紫草素、TNF- α 、IL-6 ELISA 试剂盒 (上海蓝基生物科技有限公司), 兔抗大鼠 PI3K、p-PI3K、NF- κ B 多克隆抗体 (美国 Bioworld Technology 公司), 牛磺胆酸钠 (Sigma 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组与处理 将大鼠随机分为对照组, 急性胰腺炎组 (模型组), 紫草素治疗组 (治疗组), 每组 8 只。各组 SD 大鼠适应性喂养 1 周。术前 12 h 禁食, 自由饮水。治疗组于造模前 2 h 给予紫草素 (50 mg/kg, 溶于 0.25 mL 二甲基亚砷) 灌胃, 模型组、对照组于同时间给予等量二甲基亚砷灌胃。模型组、治疗组经 3% 戊巴比妥钠腹腔内注射 (0.2 mL/100 g) 麻醉, 腹正中切口, 于主胰管开

口附近十二指肠系膜对缘使用 1 mL 注射器针头刺穿肠壁,钝头 1 mL 注射器针头经十二指肠乳头插入胰胆管,无损伤动脉夹固定,于肝门处用无损伤动脉夹夹闭胰胆管,经针头注入 4% 牛磺胆酸钠 (0.1 mL/100 g, 注射速度 0.2 mL/min), 5 min 后松开动脉夹,拔出针头,缝合十二指肠壁,关闭腹腔,背部皮下注射 2 mL 生理盐水,补充手术损失。对照组经同种方式麻醉进腹后仅显露、牵拉十二指肠即关腹。术后各组大鼠禁食不禁水,于造模后 6 h 取血、处死取材。

1.2.2 取材 剖开腹腔,腹主动脉取血,静置 3 h 后于离心机 3 000 r/min 离心 15 min,用于 TNF- α 、IL-6 水平检测。取大鼠胰腺组织与肺组织,

其中右下肺组织及胰腺脾侧叶经 10% 中性福尔马林固定,石蜡包埋,HE 染色,制备肺组织、胰腺组织病理切片用于形态学观察;其余肺组织用于肺组织湿干与 PI3K、p-PI3K 和 NF- κ B 表达检测。

1.2.3 血清 TNF- α 、IL-6 浓度测定 按照 TNF- α 、IL-6 ELISA 试剂盒步骤操作测定血清 TNF- α 、IL-6 水平。

1.2.4 肺组织及胰腺组织损伤评分 胰腺组织损伤评分根据 Schmidt's 方法进行评分(表 1)。肺损伤显微镜下严重程度分级:根据炎性细胞浸润、肺间质及肺泡间隙、间质水肿和广泛的肺泡壁增厚程度进行评分,每项 5 个等级 0、1、2、3、4。

表 1 胰腺损伤 Schmidt's 评分标准

Table 1 Schmidt's scoring criteria for pancreatic injury

评分	0	1	2	3
间质水肿	无	小叶内	小叶内外	整个小叶
炎细胞浸润	无	<20% 区域	20%~50% 区域	>50% 区域
组织坏死	无	<5% 比例	5%~20% 比例	>20% 比例
组织出血	无	1~2 个部位	3~5 部位	>20% 比例

1.2.5 肺组织湿干比测定 取左上肺组织用电子称称其湿重,置于 80 °C 烘烤箱 24 h,称其干重,计算肺组织的湿干重比。

1.2.6 肺组织 PI3K、p-PI3K 和 NF- κ B 的表达 用 Western blot 法检测肺组织中 PI3K、p-PI3K 和 NF- κ B 蛋白的表达水平。

1.3 统计学处理

所有数据处理均应用 SPSS 13.0 软件,数据结果以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,先行正态性检验及方差齐性检验,多个样本间的比较采用完全随机设计单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组织病理学检测结果

胰腺组织病理学检测结果:对照组大鼠胰腺组织无明显水肿、出血、炎细胞浸润及坏死;模型组大鼠胰腺组织可见胰腺腺泡水肿,伴有显

著的小叶间隙增宽及片状坏死,实质及间质内可见明显炎细胞浸润;治疗组胰腺组织较模型组胰腺组织内可见炎性细胞浸润减少,腺泡水肿程度减轻,炎症程度减轻,未见明显坏死灶。与对照组比较,模型组与治疗组胰腺组织病理评分均有统计学差异(均 $P < 0.05$)。肺组织病理学检测结果:对照组肺组织镜下无明显形态学变化;模型组镜下肺组织可见明显的形态学异常,包括炎性细胞浸润、肺间质及肺泡间隙、间质水肿和广泛的肺泡壁增厚;治疗组镜下肺组织损伤严重程度较模型组减轻,炎细胞浸润程度较模型组明显减轻。与对照组比较,模型组与治疗组肺组织病理评分均具有统计学差异(均 $P < 0.05$) (图 1) (表 2)。

2.2 血清 TNF- α 、IL-6 浓度检测结果

与对照组比较,模型组与治疗组血清 TNF- α 、IL-6 浓度均升高,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);与模型组相比,治疗组血清 TNF- α 、IL-6 浓度均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 3)。

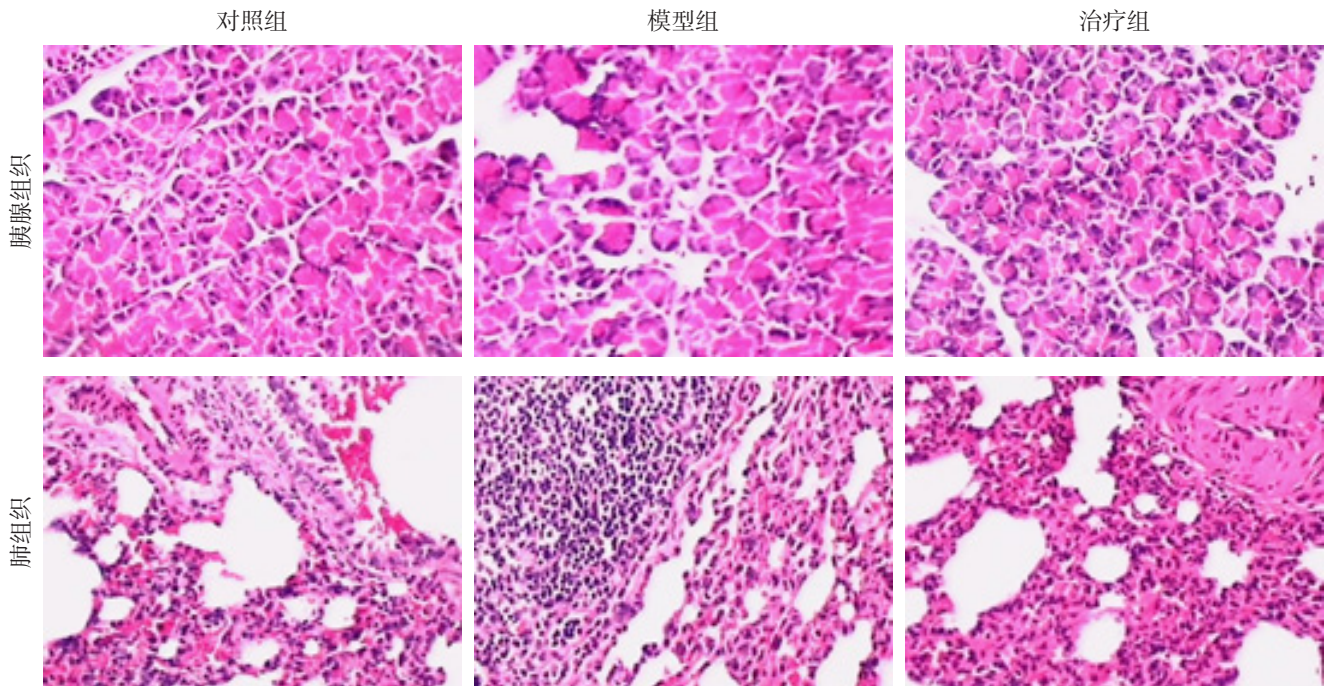


图 1 HE 染色结果 (×100)

Figure 1 Results of HE staining (×100)

表 2 各组胰腺与肺组织病理评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)Table 2 Comparison of the pathological scores for pancreatic and lung tissue among groups ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

病理评分	对照组	模型组	治疗组
胰腺	0	$7.00 \pm 0.42^{1)}$	$4.12 \pm 0.35^{1), 2)}$
肺	0	$6.75 \pm 0.36^{1)}$	$3.50 \pm 0.32^{1), 2)}$

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与模型组比较, $P < 0.05$

Note: 1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. model group

表 3 各组血清 TNF- α 、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)Table 3 Comparison of the serum levels of TNF- α and IL-6 among groups ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

炎症因子	对照组	模型组	治疗组
IL-6 (pg/mL)	113.98 ± 15.52	$342.60 \pm 14.78^{1)}$	$227.33 \pm 17.97^{1), 2)}$
TNF- α (pg/mL)	95.29 ± 15.81	$306.38 \pm 16.05^{1)}$	$196.08 \pm 19.14^{1), 2)}$

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与模型组比较, $P < 0.05$

Note: 1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. model group

2.3 肺组织湿干比检测结果

对照组, 模型组、治疗组肺组织湿干比分别为: 4.90 ± 0.21 、 6.88 ± 0.16 、 5.96 ± 0.13 。与对照组比较, 模型组、治疗组肺组织湿干比均明显升高, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$) ; 治疗组肺组织湿干比与模型组比较明显下降, 差异有统计学差异 ($P < 0.05$) 。

2.4 肺组织 p-PI3K/PI3K、NF- κ B 表达

与对照组比较, 模型组、治疗组 p-PI3K/PI3K 比值及 NF- κ B 表达均明显升高, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$) ; 与模型组相比, 治疗组 p-PI3K/PI3K 比值及 NF- κ B 表达明显降低, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (图 2) 。

3 讨论

SAP 早期胰外器官损伤中, ALI 最为突出。ALI 是全身炎症反应的结果, 但 SAP 引起 ALI 的具体机制并未完全阐明。其可能的病理生理机制包括各种体内平衡的紊乱、炎症反应、肺血管内皮和上皮屏障功能障碍等^[13]。在 ALI 发病早期, 炎症细胞向肺部聚集、浸润, 并释放大量炎性介质 (如白介素类、TNF- α 、弹性蛋白酶及氧自由基等), 这些炎症细胞及炎症因子在某种炎症通路的串联下相互作用; 如能在早期实施干预, 调控有关信号通路的活性变化, 将对 SAP 并发 ALI 的治疗起到重要作用^[14]。

TNF- α 是 AP 发病后较早期产生的细胞因子, 通过诱生炎症介质、激活中性粒细胞产生间接毒性作用^[15]。IL-6 是在急性应激状态下由单核细胞、巨噬细胞、上皮细胞、平滑肌细胞释放的一种炎性因子, 在 SAP 患者中, IL-6 的表达与 ALI 的严

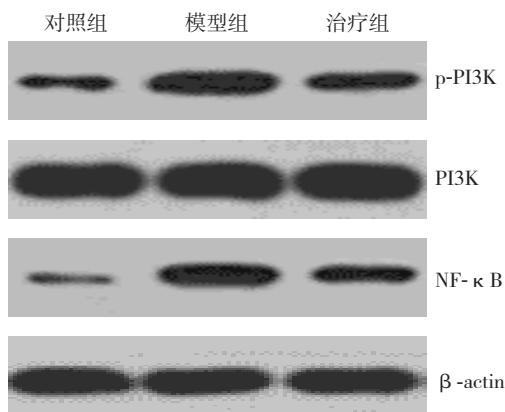
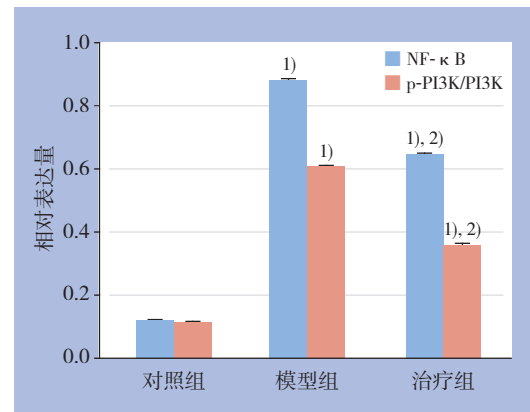


图2 各组 Western blot 检测结果 注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与模型组比较, $P < 0.05$
Figure 2 Results of Western blot of each group Note: 1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. model group



重程度相关,是预测疾病预后的良好指标^[16]。在该研究中,模型组血清TNF- α 、IL-6水平明显高于对照组,而紫草素治疗组血清TNF- α 、IL-6水平较模型组降低;治疗组肺组织湿干比较模型组低,治疗组肺组织损伤评分及胰腺组织损伤评分均较模型组轻,说明紫草素可减轻SAP并发ALI的炎症反应。

PI3K是一种胞内磷脂酰肌醇激酶,可被多种因子激活,参与多条信号转导途径,并起到广泛的生物学效应^[17-18]。NF- κ B信号通路在炎症、代谢、肺血管屏障功能障碍等炎症反应中发挥着重要的“炎症转换”作用^[19]。活化的NF- κ B在SAP的发生中起着重要的作用,它参与对细胞因子、黏附分子、炎症因子和免疫的调节。有研究^[20-21]已证实,PI3K/Akt和NF- κ B炎症信号通路的活化是ALI发展的潜在分子机制。也有研究^[22]发现对敲除PI3K基因的小鼠能减轻自身所发生的炎症反应。本研究中,模型组大鼠肺组织p-PI3K、NF- κ B表达升高,证实了PI3K的磷酸化及NF- κ B信号通路的活化在SAP并发的ALI中发挥重要的作用。紫草素治疗组大鼠肺组织中PI3K的磷酸化及NF- κ B的表达明显低于模型组,说明紫草素对SAP的ALI有一定预防作用,并且此作用很可能与抑制PI3K的磷酸化及NF- κ B的活化有关。

本实验中,紫草素对牛磺胆酸钠诱导的SAP并发肺损伤大鼠进行预处理能够明显抑制胰腺组织与肺组织的损伤,能显著降低SAP大鼠血清TNF- α 及IL-6水平,下调p-PI3K及NF- κ B在肺组织中的表达,提示在SAP并发ALI过程中,炎症因子如TNF- α 、IL-6大量释放,PI3K/Akt和NF- κ B炎症信号通路被激活;而紫草素治疗可降低血清

炎症因子TNF- α 、IL-6的水平,下调PI3K的磷酸化及NF- κ B在肺组织中的表达。因此,紫草素对大鼠的SAP及其并发的ALI均有抑制作用,其机制可能与减少炎症因子的释放以及降低肺组织PI3K-Akt-NF- κ B通路活化有关。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会.中国急性胰腺炎诊治指南(2013,上海)[J].中华胰腺病杂志,2013,13(2):73-78. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2013.02.001. Pancreas Group of Society of Gastroenterology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Pancreatology, Editorial Board of Chinese Journal of Digestion. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute pancreatitis (2013, Shanghai)[J]. Chinese Journal of Pancreatology, 2013, 13(2):73-78. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2013.02.001.
- [2] Harper SJ, Cheslyn-Curtis S. Acute pancreatitis[J]. Ann Clin Biochem, 2011, 48(Pt 1):23-37. doi: 10.1258/acb.2010.010196.
- [3] Samanta J, Singh S, Arora S, et al. Cytokine profile in prediction of acute lung injury in patients with acute pancreatitis[J]. Pancreatol, 2018, 18(8):878-884. doi: 10.1016/j.pan.2018.10.006.
- [4] Zhang H, Neuhöfer P, Song L, et al. IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality[J]. J Clin Invest, 2013, 123(3):1019-1031. doi: 10.1172/JCI64931.
- [5] Williams DL, Ozment-Skelton T, Li C. Modulation of the phosphoinositide 3-kinase signaling pathway alters host response to sepsis, inflammation, and ischemia/reperfusion injury[J]. Shock, 2006, 25(5):432-439. doi: 10.1097/01.shk.0000209542.76305.55.
- [6] An S, Park YD, Paik YK, et al. Human ACAT inhibitory effects

- of shikonin derivatives from *Lithospermum erythrorhizon*[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(4):1112–1116. doi: 10.1016/j.bmcl.2006.11.024.
- [7] Kim YO, Hong SJ, Yim SV. The efficacy of shikonin on cartilage protection in a mouse model of rheumatoid arthritis[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2010, 14(4):199–204. doi: 10.4196/kjpp.2010.14.4.199.
- [8] Lu L, Qin A, Huang H, et al. Shikonin extracted from medicinal Chinese herbs exerts anti-inflammatory effect via proteasome inhibition[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 658(2/3):242–247. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.02.043.
- [9] Dembińska A, Warzecha Z, Ceranowicz P, et al. Dual, time-dependent deleterious and protective effect of anandamide on the course of cerulein-induced acute pancreatitis. Role of sensory nerves[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 591(1/3):284–292. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.06.059.
- [10] Bai GZ, Yu HT, Ni YF, et al. Shikonin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *J Surg Res*, 2013, 182(2):303–311. doi: 10.1016/j.jss.2012.10.039.
- [11] Liang D, Sun Y, Shen Y, et al. Shikonin exerts anti-inflammatory effects in a murine model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting the nuclear factor-kappaB signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 16(4):475–480. doi: 10.1016/j.intimp.2013.04.020.
- [12] Wang L, Gai P, Xu R, et al. Shikonin protects chondrocytes from interleukin-1beta-induced apoptosis by regulating PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1):298–308.
- [13] Landahl P, Ansari D, Andersson R. Severe Acute Pancreatitis: Gut Barrier Failure, Systemic Inflammatory Response, Acute Lung Injury, and the Role of the Mesenteric Lymph[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2015, 16(6):651–656. doi: 10.1089/sur.2015.034.
- [14] Barnett N, Ware LB. Biomarkers in acute lung injury--marking forward progress[J]. *Crit Care Clin*, 2011, 27(3):661–683. doi: 10.1016/j.ccc.2011.04.001.
- [15] 张顺, 杨福全, 刘金钢. S-腺苷蛋氨酸对大鼠重症急性胰腺炎肝损伤的保护作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(9):935–939.
- Zhang S, Yang FQ, Liu JG. Protective effect of S-adenosylmethionine on liver injury secondary to severe acute pancreatitis in rats[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2011, 20(9):935–939.
- [16] Zhu R, Zhao Y, Li X, et al. Effects of penehyclidine hydrochloride on severe acute pancreatitis-associated acute lung injury in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97:1689–1693. doi: 10.1016/j.biopha.2017.12.025.
- [17] Kuijk LM, Beekman JM, Koster J, et al. HMG-CoA reductase inhibition induces IL-1beta release through Rac1/PI3K/PKB-dependent caspase-1 activation[J]. *Blood*, 2008, 112(9):3563–3573. doi: 10.1182/blood-2008-03-144667.
- [18] Shen W, Gan J, Xu S, et al. Penehyclidine hydrochloride attenuates LPS-induced acute lung injury involvement of NF-kappaB pathway[J]. *Pharmacol Res*, 2009, 60(4):296–302. doi: 10.1016/j.phrs.2009.04.007.
- [19] Shi X, Wang S, Luan H, et al. *Clinopodium chinense* Attenuates Palmitic Acid-Induced Vascular Endothelial Inflammation and Insulin Resistance through TLR4-Mediated NF-κB and MAPK Pathways[J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(1):97–117. doi: 10.1142/S0192415X19500058.
- [20] Crifo B, Taylor CT. Crosstalk between toll-like receptors and hypoxia-dependent pathways in health and disease[J]. *J Investig Med*, 2016, 64(2):369–375. doi: 10.1097/JIM.0000000000000228.
- [21] Jiang K, 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. doi: 10.1016/j.intimp.2018.08.023.
- [22] Dong L, Li YZ, An HT, et al. The E3 Ubiquitin Ligase c-Cbl Inhibits Microglia-Mediated CNS Inflammation by Regulating PI3K/Akt/NF-κB Pathway[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(8):661–669. doi: 10.1111/cns.12557.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 王泽普, 彭彦辉, 脱红芳, 等. 紫草素对大鼠重症急性胰腺炎并发急性肺损伤的抑制作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(9):1103–1108. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.011

Cite this article as: Wang ZP, Peng YH, Tuo HF, et al. Inhibitory effect of shikonin against severe acute pancreatitis and associated acute lung injury in rats[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(9):1103–1108. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.011