



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.006
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.006
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(3):286-293.

· 基础研究 ·

p38MAPK 抑制剂对高脂血症性急性胰腺炎大鼠肠道微生物区系的影响

李臻¹, 张晓英¹, 杨国栋²

(1. 川北医学院基础医学院, 四川 南充 637000; 2. 川北医学院附属医院 消化内科, 四川 南充 637000)

摘要

背景与目的: p38MAPK 信号通路的激活参与了炎症的调节, 其抑制剂 SB203580 能抑制炎症相关因子的分泌, 已被证明可以减轻急性胰腺炎 (AP) 患者肠黏膜屏障的损伤。而 p38MAPK 信号通路在高脂血症性急性胰腺炎 (HLP) 肠道炎症和微生物区系失调中的作用仍不清楚, 故本研究探讨 SB203580 对 HLP 模型大鼠肠道炎症和微生物区系失调的影响, 为 HLP 的治疗提供理论和实验依据。

方法: 将 24 只雄性 SD 大鼠随机均分为假手术组、模型组和 SB203580 组。假手术组大鼠用普通饲料喂养, 模型组与 SB203580 组大鼠用高脂饲料喂养, 4 周后, 假手术组行假手术, 后两组采用 5% 牛磺胆酸溶液逆行胰胆管注射诱导 AP 模型, SB203580 组大鼠造模前 1 h 腹腔注射 SB203580 (5 mg/kg)。术后 12 h, 取各组大鼠血液与粪便样本以及远端回肠和胰腺组织标本, HE 染色观察胰腺和回肠组织病理学变化, ELISA 检测血浆 D-乳酸、二胺氧化酶 (DAO) 含量及肠道组织 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 水平, Western blot 分析肠道组织中 p38MAPK 和 p-p38MAPK 蛋白表达, 16S rDNA 基因测序研究肠道微生物区系变化。

结果: 与假手术组比较, 模型组大鼠胰腺和回肠组织有明显病理损伤, D-乳酸、DAO、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 含量及 p38MAPK、p-p38MAPK 蛋白表达明显增加 (均 $P < 0.05$); 拟杆菌门及乳酸杆菌丰度增加, 阿克曼氏菌丰度降低 (均 $P < 0.05$)。与模型组比较, SB203580 组 DAO、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 含量及 p38MAPK、p-p38MAPK 蛋白表达明显降低 (均 $P < 0.05$); 拟杆菌门比例降低, 厚壁菌门及阿克曼氏菌丰度增加 (均 $P < 0.05$)。

结论: p38MAPK 抑制剂 SB203580 可减轻 HLP 模型大鼠肠道炎症反应, 调节微生物区系失调。

关键词

胰腺炎; 高脂血症; 胃肠道微生物组; 炎症; 丝裂原激活蛋白激酶酶类

中图分类号: R576

Effects of p38MAPK inhibitor on intestinal microbiota in rats with hyperlipidemic acute pancreatitis

LI Zhen¹, ZHANG Xiaoying¹, YANG Guodong²

(1. School of Basic Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

基金项目: 四川省教育厅重点基金资助项目 (14ZA0194); 四川省南充市校科技战略合作专项基金资助项目 (18SXHZ0371)。

收稿日期: 2020-12-10; **修订日期:** 2021-02-17。

作者简介: 李臻, 川北医学院基础医学院硕士生研究生, 主要从事病原生物学方面的研究。

通信作者: 张晓英, Email: zxy_ld2006@163.com

Abstract

Background and Aims: The activation of p38MAPK signaling pathway participates in inflammatory regulation, and its inhibitor, SB203580, can suppress the secretion of inflammation-related factors, which also has been proven to lessen the damage of gastrointestinal mucosal barrier in acute pancreatitis (AP). However, the role of p38MAPK signaling pathway in intestinal inflammation and microflora imbalance in hyperlipidemic acute pancreatitis (HLP) is unclear. Therefore, this study was conducted to observe the effect of SB203580 on gut inflammation and microbiota dysbiosis in HLP model of rats, so as to provide theoretical and experimental basis for the treatment of HLP.

Methods: Twenty-four male SD rats were equally randomized into sham operation group, model group and SB203580 group. Rats in sham operation group were fed with normal standard diet, and those in model group and SB203580 group were fed with high-fat diet for 4 weeks. After that, rats in sham operation group underwent sham operation, and those in the latter two groups underwent taurocholic acid injection into the pancreaticobiliary duct to induce AP, and rats in SB203580 group were intraperitoneally injected with SB203580 (5 mg/kg) 1 h before the model creation. At 12 h after operation, rats in each group were sacrificed and the blood and fecal samples as well as the specimens of distal ileum and pancreatic tissues were obtained. The histopathological changes of pancreas and ileum were observed by HE staining, the contents of D-lactate and diamine oxidase (DAO) in plasma and the levels of IL-1 β , TNF- α and IL-6 in the intestinal tissue were measured by ELISA assay, the expressions of p38MAPK and p-p38MAPK protein in the intestinal tissue were determined by Western blot analysis, and the changes in gut microbiota were identified by 16s rDNA gene sequencing.

Results: In model group compared with sham operation group, the pancreas and ileum showed obvious pathological damage, the contents of D-lactate, DAO, IL-1 β , TNF- α , and IL-6 as well as the expressions of p38MAPK and p-p38MAPK protein were significantly increased (all $P < 0.05$); the abundance of *Bacteroidetes* and *Lactobacillus* increased and the abundance of *Akkermansia* decreased (all $P < 0.05$). In SB203580 group compared with model group, the contents of DAO, IL-1 β , TNF- α and IL-6 together with the expressions of p38MAPK and p-p38MAPK protein were significantly decreased (all $P < 0.05$); the proportion of *Bacteroidetes* was decreased and the abundance of *Firmicuts* and *Akkermansia* were increased (all $P < 0.05$).

Conclusion: The p38MAPK inhibitor SB203580 can reduce gut inflammation and regulate microbiota dysbiosis in HLP model of rats.

Key words

Pancreatitis; Hyperlipidemias; Gastrointestinal Microbiome; Inflammation; Mitogen-Activated Protein Kinase Kinases

CLC number: R576

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是一种可引起全身炎症反应综合征、脓毒症、多器官功能障碍综合征、胆石症等而危及生命的疾病, 胆道疾病、酒精、高脂饮食等是AP的常见病因^[1-2]。近年来, 随着饮食结构的变化, 高脂血症性急性胰腺炎 (hyperlipidemia acute pancreatitis, HLP) 的发病率明显上升, 据统计, 12%~38%的高脂血症患者发生AP^[3]。目前, HLP的主要治疗方法是血液净化、降血脂等以达到降低血清甘油三酯水平, 防止全身炎症反应, 虽然以上治疗可以降低血清甘油三酯, 但目前尚无治疗HLP的正式策略^[4]。因此, 需要开发更有效的治疗HLP的方法。

肠道微生物区系多样性和结构的变化与代谢和炎症性疾病的发病机制有关, 包括糖尿病、肥胖症和动脉粥样硬化等^[5]。研究表明AP大鼠的肠道微生物区系结构发生了变化, 并在门水平上糖化细菌门和软壁菌门的丰度降低^[6]。Nishiyama等^[7]证明慢性胰腺炎患者肠道内关键有益菌的丰度增加, 其中包括黏液阿克曼氏菌和罗伊氏乳杆菌。然而, 与HLP患者肠道微生物区系变化相关的研究仍然有限。相关报道指出全身和肠道过度释放炎性细胞因子会导致AP的发生, p38MAPK信号通路的激活参与了炎症的调节, 抑制p38MAPK信号转导可作为降低中性粒细胞炎症的选择性干预措

施^[8], p38MAPK抑制剂SB203580已被证明可以减轻AP患者肠黏膜屏障的损伤^[9]。然而, p38MAPK信号通路在HLP肠道炎症和微生物区系失调中的作用仍不清楚。故本研究观察p38MAPK抑制剂SB203580对HLP肠道微生物区系失调及炎症的影响, 为HLP的治疗提供理论和实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 健康雄性SD大鼠24只, 体重250~300 g, 由成都达硕实验动物有限公司提供, 使用许可证号[SYXK(川)2019-189], 生产许可证号[SCXK(川)2020-030]。大鼠在控制温度(23±1)℃和相对湿度65%~70%的情况下, 按12 h的光/暗周期饲养, 所有大鼠标准饲养, 适应性饲养1周后, 将大鼠按照随机数字法分为3组, 假手术组、模型组、p38MAPK抑制剂(SB203580)组。

1.1.2 主要试剂与仪器 p38MAPK抑制剂(SB203580)(批号: 124-20-9)购自上海吉至生化科技有限公司(Mr=145.25); D-乳酸(D-lactate, 货号: ZC-36102)、二胺氧化酶(DAO, ZC-36566)、白介素1β(IL-1β, 货号: ZC-36391)、肿瘤坏死因子α(TNF-α, 货号: ZC-37624)、白介素6(IL-6, 货号: ZC-36404) ELISA试剂盒购自上海茁彩生物科技有限公司; p38MAPK(批号: 8690)、p-p38MAPK(批号: 4511)相关抗体购自Cell Signaling Technology(CST)公司(中国); 蛋白定量试剂盒(BCA法)购自R&D公司(美国); 正置荧光显微镜(型号: DM3000)购自德国Leica公司。

1.2 实验方法

1.2.1 高脂血症性AP大鼠模型建立 模型组、SB203580组: 大鼠给予高脂饲料(77%普通饲料+20%猪油+3%胆固醇)喂养4周后, 2%戊巴比妥钠(0.3 mL/100 g)腹腔注射麻醉, 常规消毒、固定、备皮、铺消毒洞巾, 取剑突下腹部正中切口入腹, 长约2~3 cm, 寻找十二指肠及胰胆管, 确认后使用血管夹阻断肝门胆管, 头皮针经乳头对侧十二指肠壁穿刺进入十二指肠腔, 经十二指肠乳头逆行入胰胆管, 深度约5 mm, 使用血管夹将头皮针固定于十二指肠乳头, 使用微量泵恒速将5%牛磺胆酸钠(1 mg/kg)注入胰胆管内, 结束后仍保持压力8 min, 去除血管夹及穿刺针, 观察到出现胰腺水肿伴出血后缝合腹壁, 术后皮下注射0.9%

生理盐水5 mL补充血量。假手术组: 大鼠予以普通饲料喂养4周后, 术中仅轻轻翻动十二指肠和胰腺, 不注射牛磺胆酸钠, 在确保腹腔中没有活动性出血后, 关闭腹腔。SB203580组大鼠造模前1 h腹腔注射SB203580(5 mg/kg), 假手术组、模型组大鼠注射等量生理盐水。

1.2.2 样本采集 各组大鼠分别于造模后12 h腹主动脉采血, 采集每组大鼠新鲜粪便样本(10±5)g, 置于密闭的无菌便盒中, 迅速放入-80℃冰箱内保存, 每组样本数≥6用于肠道微生物检测。后处死大鼠, 分别取远端回肠和胰腺组织, 用4%多聚甲醛固定。

1.2.3 胰腺和回肠组织病理学观察 将固定的胰腺和远端回肠组织经全自动脱水机脱水, 包埋, 切片, 放入苏木精中染色约10 min, 自来水冲洗使切片颜色变蓝, 1%盐酸酒精分化数秒钟, 使细胞核呈紫蓝色, 1%氨水中数秒, 至返蓝, 1%伊红染色3 min左右, 脱水, 透明, 中性树胶封存, 镜检观察组织病理变化, 以Chiu等^[10]肠组织损伤评分标准和Schmidt^[11]胰腺组织评分标准进行组织病理评分。

1.2.4 酶联免疫吸附法(ELISA)检测 采用ELISA试剂盒检测血浆D-乳酸、DAO含量及肠道组织中IL-1β、TNF-α和IL-6的水平。

1.2.5 Western blot分析 用RIPA裂解液提取回肠组织总蛋白, BCA蛋白检测试剂盒测定总蛋白水平。然后用8%~12% SDS-PAGE分离蛋白质样品, 将蛋白转移到聚偏氟乙烯膜上, 用含有5%脱脂牛奶的TBS/T缓冲液封闭聚偏氟乙烯膜, 然后与抗p38MAPK或p-p38MAPK抗体(1:1 000)4℃孵育过夜, 然后与过氧化物酶标记的山羊抗兔抗体或抗鼠免疫球蛋白G(IgG)抗体在37℃孵育1 h。取出聚偏氟乙烯膜, 化学发光法获得胶片后进行图像采集, 目标条带A值采用Quantity One凝胶图像软件分析, 以目标条带与β-actin条带A值的比值作为相应蛋白相对表达量。实验进行3次重复。

1.2.6 肠道微生物区系分析 对样本进行16S rDNA基因测序, 参照粪便基因DNA磁珠法提取试剂盒说明, 采用磁珠法提取粪便样本DNA, 抽提所得DNA采用Qubit 2.0和2%琼脂糖凝胶电泳进行质检, 将质检合格的基因组DNA纯化后进行两轮PCR扩增, 构建样本测序文库, Qubit[®]2.0荧光剂检测样本浓度, Agilent 2100检测文库的大小, 然后按照MiSeq测序试剂说明书, 进行上机测序, 鉴定肠道菌群组成以及表达峰值, 数据采用

QIIME 软件进行统计分析。

1.3 统计学处理

OUT序列和 α/β 多样性分析通过QIIME分析软件实现, 采用SPSS 20.0软件进行数据统计分析, 计量资料均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 且均符合正态分布, 组间比较采用LSD-*t*检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠胰腺和回肠组织病理变化及评分

假手术组: 胰腺和回肠组织未见明显增生、坏死及炎性细胞浸润。模型组: 胰腺组织部分胰岛内细胞变性坏死, 见细胞崩解, 胞核溶解消失, 间质内和血管周围较多炎细胞浸润; 回肠组

织肠绒毛顶部上皮细胞变性坏死, 见细胞崩解, 胞质淡染, 固有层毛细血管暴露, 细胞成分增多, 毛细血管充血。SB203580组: 胰腺组织薄层纤维组织被膜较为完整, 叶间隙略微增宽, 部分胰岛内少量细胞变性坏死, 腺泡上皮细胞少量变性坏死, 间质内和血管周围少量炎细胞浸润; 回肠组织黏膜层、黏膜下层、肌层及外膜结构较完整, 黏膜固有层内管状肠腺结构较清晰, 局部炎细胞聚集增多, 以淋巴细胞为主, 肌层和浆膜层未见明显炎性细胞浸润和增生 (图1A)。组织病理评分结果显示, 与假手术组相比, 模型组胰腺、回肠组织病理评分明显升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, SB203580组胰腺、回肠组织病理评分明显降低 ($P < 0.01$) (图1B)。

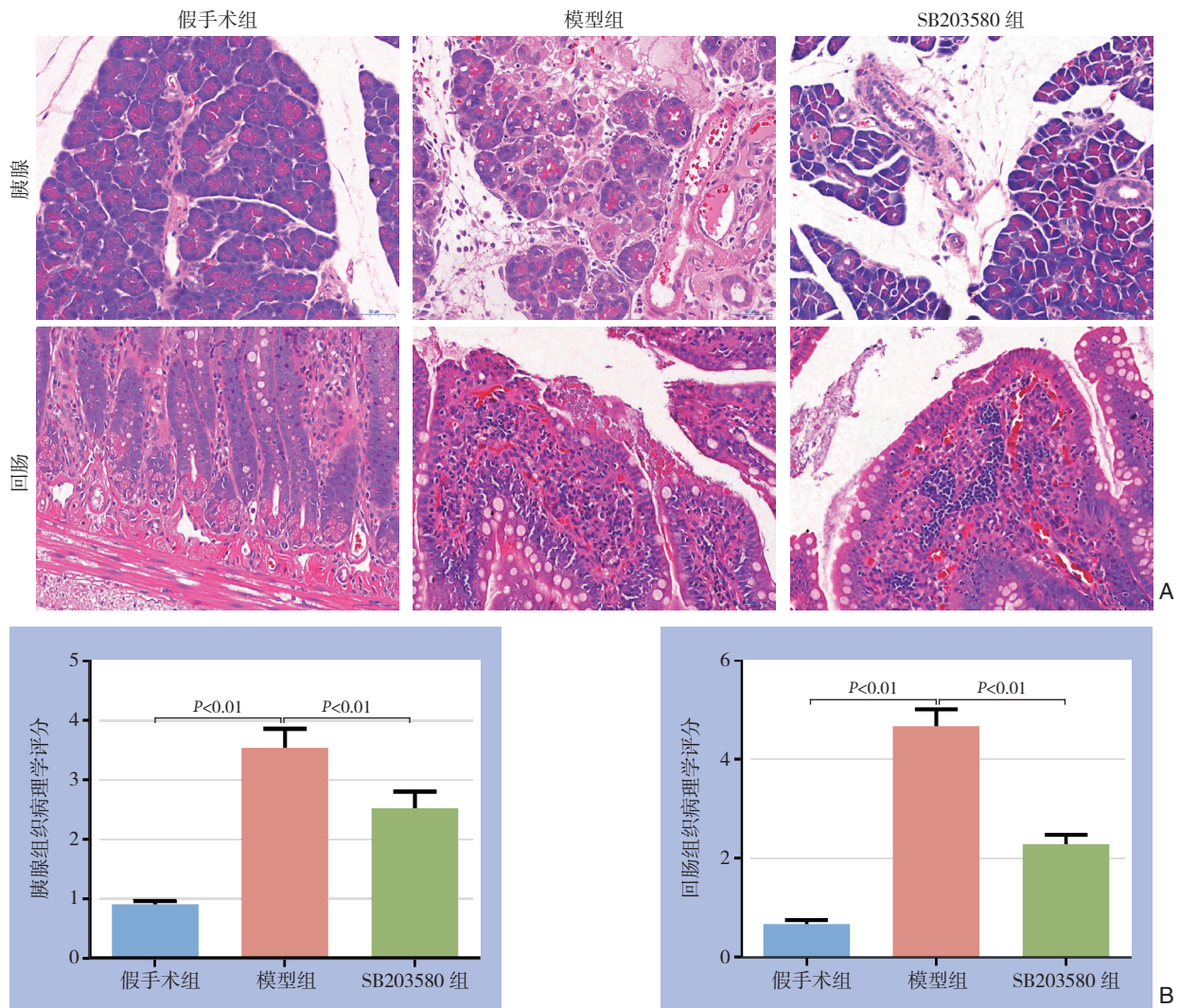


图1 各组大鼠胰腺和回肠组织病理变化及评分 A: 胰腺与回肠组织病理变化 (HE $\times 400$); B: 胰腺与回肠组织病理学评分

Figure 1 Pathological changes and scores of pancreas and ileum tissues of rats in each group (HE $\times 400$) A: Pathological changes of the pancreas and ileum tissue; B: Pathological scores for pancreas and ileum tissue damage

2.2 各组大鼠肠屏障功能及细胞因子变化

与假手术组比较，模型组大鼠血浆D-乳酸、DAO及回肠组织IL-1β、TNF-α、IL-6含量明显升高（均P<0.05）；与模型组比较，SB203580组

大鼠血浆DAO及回肠组织IL-1β、TNF-α、IL-6含量明显降低（均P<0.05），血浆D-乳酸含量降低，但差异无统计学意义（P>0.05）（图2）。

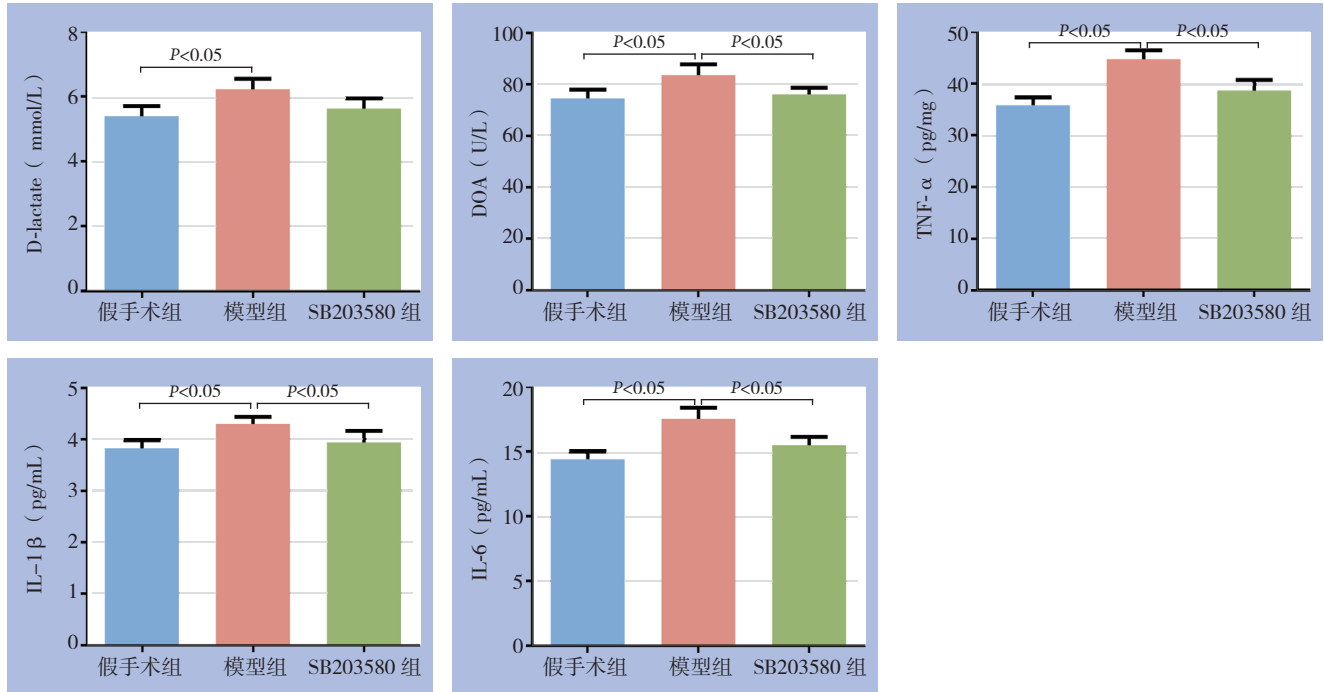


图2 各组大鼠肠屏障功能及细胞因子变化

Figure 2 Changes in intestinal barrier function and cytokine levels of rats in each group

2.3 各组大鼠回肠组织 p38MAPK、p-p38MAPK 蛋白表达

与假手术组比较，模型组大鼠回肠组织 p38MAPK、p-p38MAPK 蛋白表达明显升高（均

P<0.01）；与模型组比较，SB203580组大鼠回肠组织 p38MAPK、p-p38MAPK 蛋白表达明显降低（均P<0.05）（图3）。

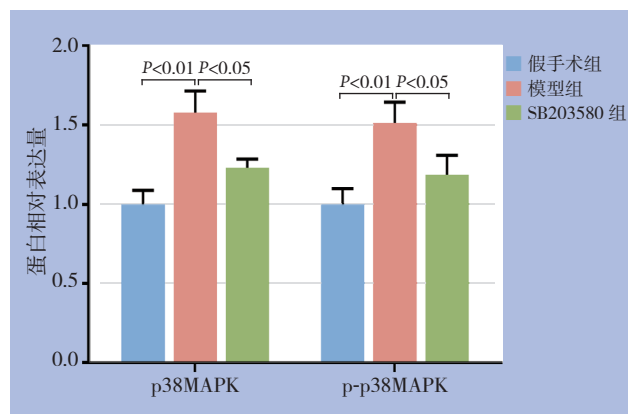
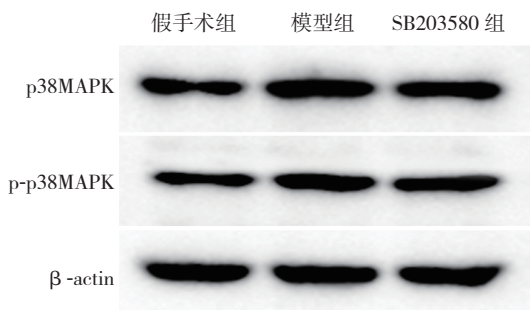


图3 各组大鼠回肠组织 p38MAPK、p-p38MAPK 蛋白表达

Figure 3 The expressions of p38MAPK and p-p38MAPK protein in the ileum tissue of rats in each group

2.4 各组大鼠肠道微生物区系分析

16S rDNA 扩增序列测定，产生了184 301 个有效序列。由α多样性指数可知各组间Chao1 指数、Simpson指数和Shannon指数均没有明显

差异，治疗干预对菌群的丰富度及均匀度没有明显影响（图4A）。β多样性显示各组间无明显交叠趋势，存在聚类现象，SB203580组和模型组的样本分布存在差异（图4B）。在门水

平上, 在假手术组中, 粪便样本中菌群门水平最丰富的是厚壁菌门 (*Firmicuts*) 和拟杆菌门 (*Bacteroidetes*); 与假手术组比较, 模型组粪便微生物区系组成有明显的变化, 以厚壁菌门 (*Firmicuts*) 和拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 为主, 拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 比例明显升高 ($P < 0.05$); 与模型组相比, SB203580组拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 比例下降, 厚壁菌门 (*Firmicuts*) 丰度增加 ($P < 0.05$) (图4C)。

在属的水平上, 粪便成分的个体差异增强, 假手术组、模型组和SB203580组以乳酸杆菌 (*Lactobacillus*) 和阿克曼氏菌 (*Akkermansia*) 为主, 其比例在3组间具有可比性。乳酸杆菌 (*Lactobacillus*) 丰度在模型组增加, 而在SB203580组降低, 模型组阿克曼氏菌 (*Akkermansia*) 丰度降低, SB203580组可增加阿克曼氏菌 (*Akkermansia*) 丰度 (图4D)。

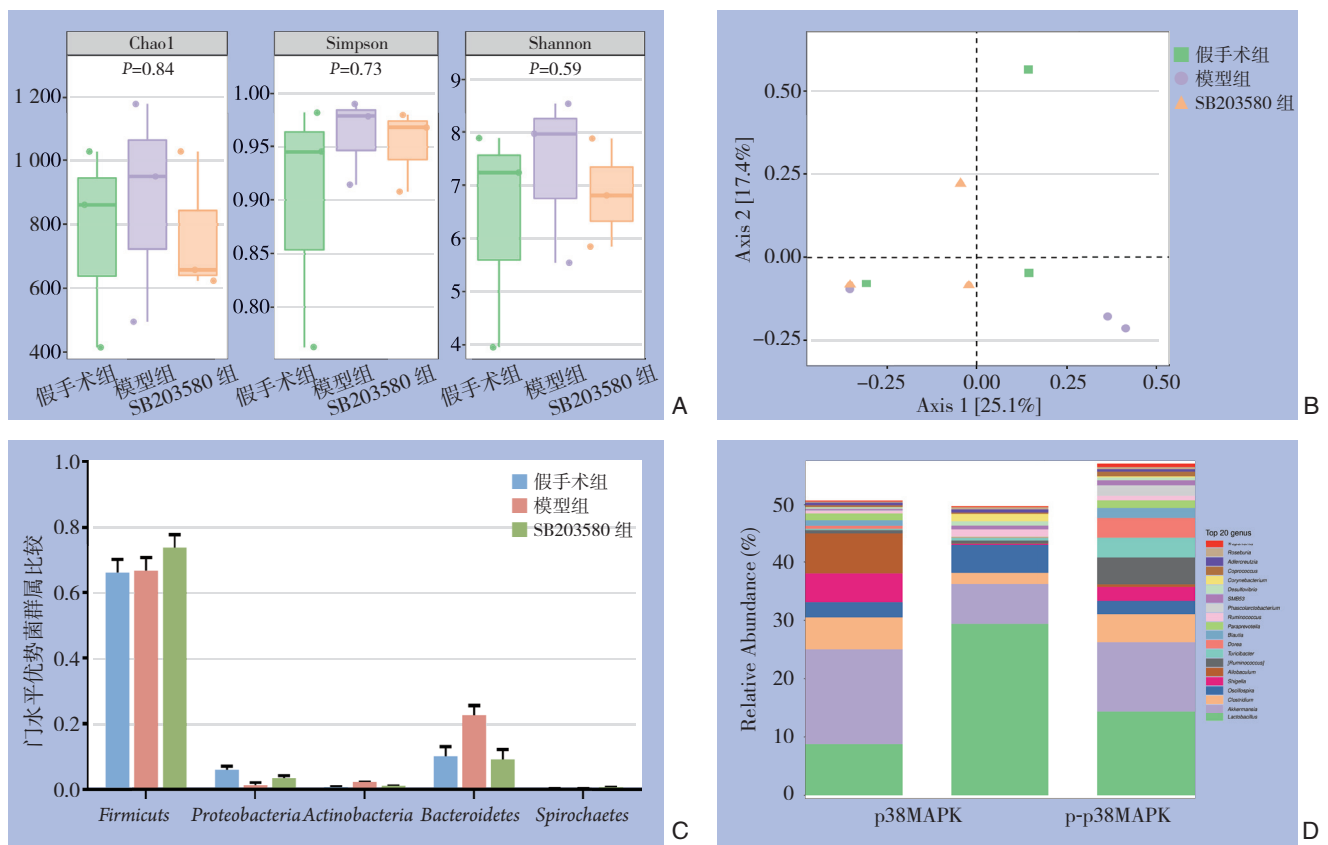


图4 各组大鼠肠道微生物区系分析 A: 各组 α 多样性指数; B: β 多样性; C: 门水平优势菌群属; D: 属水平优势菌群属

Figure 4 Analysis of gut microflora in each group of rats A: The α -diversity index of each group; B: The β -diversity; C: The dominant flora at phylum level; D: The dominant flora at genus level

3 讨论

HLP与较高的发病率和病死率有关, 可导致胰腺和胰外器官坏死、继发感染和多系统器官衰竭^[12-13]。根据研究^[14]报道, 尽管HLP相关病死率在过去10年中有所下降, 但它仍然是一种破坏性疾病, 病死率从不到10%到高达85%不等。此外, 由于对HLP的发病机制和多种因果关系的了解有限, HLP有效的治疗方式较少^[15]。故本研究探讨了p38MAPK抑制剂SB203580对HLP肠道微生物区系失

调及炎症的影响, 以期HLP的治疗提供理论支撑。

研究^[16-17]报道炎症在HLP的发展中起着关键作用。本研究结果发现HLP大鼠回肠组织中炎症细胞因子 (IL-1 β 、TNF- α 、IL-6) 含量明显增加, 胰腺和回肠组织病理损伤及组织病理评分明显增加, 组织病理学检查结果与炎症细胞因子表达结果一致。丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶和信号转导介质^[18]。在哺乳动物细胞中发现了3个主要的MAPK家族, 包括p38MAPK、细胞外信号调节激酶 (ERK1/2)

和c-Jun氨基末端蛋白激酶(JNK)。其中,p38MAPK影响胰腺炎的严重程度,在急性胰腺炎的发展过程中,p38MAPK信号通路参与了NF-κB活化的调节,NF-κB在炎症级联反应中起着至关重要的作用^[19-20]。此外,p38MAPK的激活导致p38MAPK下游蛋白激酶MK2的磷酸化,从而触发NF-κB的表达,增加炎症反应^[21]。几项研究表明,p38MAPK抑制剂SB203580降低了雨蛙素诱导的急性胰腺炎中p38MAPK的活性,并减弱了胰腺中的炎症反应和细胞因子的释放^[22-23]。本研究结果发现p38MAPK抑制剂SB203580能明显降低HLP大鼠回肠组织IL-1β、TNF-α、IL-6含量,提示SB203580处理可明显降低HLP大鼠炎症反应及病理损伤。

人类肠道微生物区系是一个多样化的微生物群落,据估计,其包含1 000多种不同的细菌,以及共生真菌和病毒^[24-25]。估计人体肠道中的微生物总数约为100万亿,是构成人体细胞数量的10倍,而集体微生物基因组即微生物组,包含的基因大约是整个人类基因组的100倍^[26]。微生物群极大地增强了宿主的代谢能力,并对维持肠道内环境平衡做出了积极贡献^[27]。而关于肠道微生物区系的变化及其影响,目前仍知之甚少。Chen等^[6]采用粪便16S rDNA基因测序方法研究急性胰腺炎大鼠肠道微生态的变化,发现急性胰腺炎大鼠肠道微生物区系多样性降低,尤其是在门水平上糖化细菌门和软壁菌门的丰度降低。目前研究在肠道中发现的细菌门以厚壁菌门(*Firmicuts*)和拟杆菌门(*Bacteroidetes*)为主,其他如放线菌门(*Actinobacteria*)、变形菌门(*Proteobacteria*)等占有一定比例^[28]。在本研究中,模型组以厚壁菌门(*Firmicuts*)和拟杆菌门(*Bacteroidetes*)为主,拟杆菌门(*Bacteroidetes*)比例明显升高。Tan等^[29]招募了108名参与者,发现肠道微生物区系改变的急性胰腺炎患者的多器官衰竭和感染并发症的发生率明显高于肠道微生物区系未改变的患者,急性胰腺炎患者肠球菌(*Enterococcus*)丰度增加,双歧杆菌(*Bifidobacterium*)丰度减少。Hamada等^[30]对1型自身免疫性胰腺炎和慢性胰腺炎患者的肠道菌群进行了综合分析比较,发现慢性胰腺炎患者肠道菌群中卵形拟杆菌(*Bacteroides ovatus*)、澳大利亚链球菌(*Streptococcus australis*)、戈登链球菌(*Streptococcus gordonii*)、乳酸发酵梭

菌(*Clostridium lactatifermentans*)含量较高。然而,抗炎治疗对急性胰腺炎患者肠道菌群的影响仍不清楚。本研究发现与模型组相比,SB203580组拟杆菌门(*Bacteroidetes*)比例下降,厚壁菌门(*Firmicuts*)丰度增加,增加阿克曼氏菌(*Akkermansia*)丰度,表明SB203580组具有更高的细菌多样性和丰富度,SB203580处理可明显降低对肠道微生物区系的损伤,诱导更正常的肠道微生物区系组成。

综上所述,HLP大鼠炎症加重,肠屏障受损,肠道菌群失调;p38MAPK抑制剂SB203580可降低肠道炎症反应和调节微生物区系失调,SB203580具有治疗HLP的潜力。

参考文献

- [1] Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis[J]. Lancet, 2015, 386(9988): 85-96. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8.
- [2] Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis [J]. Can J Surg, 2016, 59(2):128-140. doi: 10.1503/cjs.015015.
- [3] Guo YY, Li HX, Zhang Y, et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: progress on disease mechanisms and treatment modalities[J]. Discov Med, 2019, 27(147):101-109.
- [4] Ilia S, Geromarkaki E, Miliaraki M, et al. Therapeutic plasma-albumin exchange for hyperlipidemia induced acute pancreatitis [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018, 66(6):e162. doi: 10.1097/MPG.0000000000001993.
- [5] Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2019, 20(4):461-472. doi: 10.1007/s11154-019-09512-0.
- [6] Chen J, Huang C, Wang J, et al. Dysbiosis of intestinal microbiota and decrease in paneth cell antimicrobial peptide level during acute necrotizing pancreatitis in rats[J]. PLoS One, 2017, 12(4):e0176583. doi: 10.1371/journal.pone.0176583.
- [7] Nishiyama H, Nagai T, Kudo M, et al. Supplementation of pancreatic digestive enzymes alters the composition of intestinal microbiota in mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(1):273-279. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.10.130.
- [8] Nick JA, Young SK, Arndt PG, et al. Selective suppression of neutrophil accumulation in ongoing pulmonary inflammation by systemic inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase[J]. J Immunol, 2002, 169(9):5260-5269. doi: 10.4049/jimmunol.169.9.5260.
- [9] Ouyang J, Zhang ZH, Zhou YX, et al. Up-regulation of tight-junction proteins by p38 mitogen-activated protein kinase/p53

- inhibition leads to a reduction of injury to the intestinal mucosal barrier in severe acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2016, 45(8):1136–1144. doi:10.1097/MPA.0000000000000656.
- [10] Chiu CJ, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. II. The protective effect of intraluminal glucose as energy substrate[J]. *Arch Surg*, 1970, 101(4):484–488. doi: 10.1001/archsurg.1970.01340280036010.
- [11] Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, et al. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy[J]. *Ann Surg*, 1992, 215(1):44–56. doi: 10.1097/00000658-199201000-00007.
- [12] Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis[J]. *Lancet*, 2020, 396(10252):726–734. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6.
- [13] Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, et al. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(3):195–203. doi: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a.
- [14] Jo SI, Chang JH, Kim TH, et al. Subsets associated with developing acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia and the severity of pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2019, 19(6):795–800. doi: 10.1016/j.pan.2019.08.002
- [15] Parhofer KG, Laufs U. The diagnosis and treatment of hypertriglyceridemia[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2019, 116(49):825–832. doi:10.3238/arztebl.2019.0825.
- [16] 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. Wang ZP, Peng YH, Tuo HF, et al. Inhibitory effect of shikonin against severe acute pancreatitis and associated acute lung injury in rats [J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(9):1103–1108. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.011.
- [17] Gukovskaya AS, Gukovsky I, Algül H, et al. Autophagy, inflammation, and immune dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(5):1212–1226. doi: 10.1053/j.gastro.2017.08.071.
- [18] 李涛, 刘源, 李冉, 等. 氯膦酸二钠脂质体对大鼠重症急性胰腺炎肺损伤的影响及与Akt、MAPK(ERK1/2)通路的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(3):350–356. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.008. Li T, Liu Y, Li R, et al. Alleviative effect of liposomal clodronate against lung injury in rats with severe acute pancreatitis and its relations with Akt and MAPK (ERK1/2) pathways [J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(3):350–356. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.008.
- [19] Zhang PY, Yu B, Men WJ, et al. Acetyl- α -boswellic acid and Acetyl- β -boswellic acid protects against caerulein-induced pancreatitis via down-regulating MAPKs in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86:106682. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106682.
- [20] Junyuan Z, Hui X, Chunlan H, et al. Quercetin protects against intestinal barrier disruption and inflammation in acute necrotizing pancreatitis through TLR4/MyD88/p38 MAPK and ERS inhibition[J]. *Pancreatol*, 2018, 18(7):742–752. doi: 10.1016/j.pan.2018.08.001.
- [21] Zhang Z, Liu Q, Zang H, et al. Oxymatrine protects against l-arginine-induced acute pancreatitis and intestine injury involving Th1/Th17 cytokines and MAPK/NF- κ B signalling[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1):595–603. doi: 10.1080/13880209.2019.1657906.
- [22] Alaoui-Jamali M. Comment on "p38 MAPK inhibition alleviates experimental acute pancreatitis in mice"[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2015, 14(3):330. doi: 10.1016/s1499-3872(15)60366-6.
- [23] Cao MH, Xu J, Cai HD, et al. p38 MAPK inhibition alleviates experimental acute pancreatitis in mice[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2015, 14(1):101–106. doi: 10.1016/s1499-3872(15)60327-7.
- [24] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285):59–65. doi: 10.1038/nature08821.
- [25] Li XY, 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. doi: 10.3748/wjg.v26.i18.2187.
- [26] Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine[J]. *Cel*, 2006,124(4):837–848. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.017.
- [27] Fang S, Evans RM. Microbiology: Wealth management in the gut[J]. *Nature*, 2013, 500(7464):538–539. doi: 10.1038/500538a.
- [28] Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(4):623–632. doi: 10.1038/s41564-018-0337-x.
- [29] Tan C, Ling Z, Huang Y, et al. Dysbiosis of intestinal microbiota associated with inflammation involved in the progression of acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2015, 44(6):868–875. doi: 10.1097/MPA.0000000000000355.
- [30] Hamada S, Masamune A, Nabeshima T, et al. Differences in gut microbiota profiles between autoimmune pancreatitis and chronic pancreatitis[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2018, 244(2):113–117. doi: 10.1620/tjem.244.113.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 李臻, 张晓英, 杨国栋. p38MAPK抑制剂对高脂血症性急性胰腺炎大鼠肠道微生物区系的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(3):286–293. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.006
Cite this article as: Li Z, Zhang XY, Yang GD. Effects of p38MAPK inhibitor on intestinal microbiota in rats with hyperlipidemic acute pancreatitis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(3):286–293. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.006