



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.008
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.008
China Journal of General Surgery, 2023, 32(9):1349-1357.

· 基础研究 ·

芍药苷抗急性坏死性胰腺炎相关性肾损伤的作用与机制研究

王鹏^{1,2}, 邵俊伟^{1,2}, 左腾^{1,2}, 郭闻一^{1,2}, 张利龙¹, 邱振东¹, 王卫星¹

(武汉大学人民医院 1. 普通外科 2. 胃肠外科II科, 湖北 武汉 430060)

摘要

背景与目的: 芍药苷是传统中药抗炎的重要药物, 其具有广谱抗炎作用, 而在急性坏死性胰腺炎 (ANP) 相关肾损伤中其是否发挥抗炎作用从而保护肾功能尚不明确, 因此, 本研究探讨芍药苷对 ANP 相关肾损伤中的影响及作用机制。

方法: 将 SD 大鼠随机分为假手术组、ANP 模型组 (ANP 组)、ANP 模型+芍药苷处理组 (芍药苷组), ANP 模型采用胆胰管逆行注射 5% 的牛磺胆酸钠诱导, 芍药苷在造模后通过股静脉注射。首先观察不同剂量芍药苷 (50、100、150 mg/kg) 对 ANP 大鼠血清淀粉酶 (AMY)、脂肪酶 (LIPA) 及肝功能指标的影响, 分析芍药苷的最适剂量。随后采用最适剂量的芍药苷进行干预, 检测造模后不同时间点 (3、6、12 h) 各组大鼠胰腺与肾脏组织病理变化、血清炎症指标水平、AMY 与 LIPA 及尿素氮 (BUN) 与肌酐 (Cr) 水平。在各组造模后 12 h 肾脏组织中, 用免疫组化检测 NF- κ B 与 caspase-3 的表达、TUNEL 法检测细胞凋亡、Western blot 检测 p38 与磷酸化 p38 (p-p38) 的表达。

结果: 量效关系分析结果, 100 mg/kg 为芍药苷的最适剂量。后续实验结果显示, 与假手术组比较, ANP 组与芍药苷组造模后均出现不同程度的 ANP 与肾损伤病理变化 (病理评分增加)、炎症指标 (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6) 水平升高、血清酶学指标 (AMY、LIPA) 以及肾功能指标 (BUN、Cr) 升高, 且均随着时间延长而加剧, 但芍药苷组的各项指标在各时间点均明显低于 ANP 组 (均 $P < 0.05$)。在造模后 12 h 肾脏组织中, ANP 组与芍药苷组 NF- κ B 与 caspase-3 表达、凋亡细胞数、p-p38/p38 比例均明显升高, 但芍药苷组的升高程度明显低于 ANP 组 (均 $P < 0.05$)。

结论: 芍药苷有明显抗 ANP 相关肾损伤作用, 其作用机制一方面在于抑制 ANP 本身的进展, 另一方面可能通过降低 p38 通路活性抑制 NF- κ B 相关炎症因子所致的级联瀑布反应从而减轻 ANP 相关肾损伤。

关键词

胰腺炎, 急性坏死性; 急性肾损伤; 芍药苷; 炎症; p38 丝裂原活化蛋白激酶类
中图分类号: R657.5

Protective effect of paeoniflorin against renal injury induced by acute necrotizing pancreatitis and its mechanism

WANG Peng^{1,2}, SHAO Junwei^{1,2}, ZUO Teng^{1,2}, GUO Wenyi^{1,2}, ZHANG Lilong¹, QIU Zhendong¹, WANG Weixing¹

(1. Department of General Surgery 2. Department of Gastrointestinal Surgery II, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

收稿日期: 2023-04-03; 修订日期: 2023-08-11。

作者简介: 王鹏, 武汉大学人民医院主治医师, 主要从事急性胰腺炎基础与临床方面的研究。

通信作者: 王卫星, Email: sate.llite@163.com

Abstract

Background and Aims: Paeoniflorin is an important traditional Chinese medicine with broad-spectrum anti-inflammatory properties. However, its role in protecting kidney function in acute necrotizing pancreatitis (ANP) -related renal injury remains unclear. Therefore, this study was conducted to investigate the effects of paeoniflorin on ANP-related renal injury and its action mechanism.

Methods: SD rats were randomly divided into a sham surgery group, an ANP model group (ANP group), and an ANP model plus paeoniflorin treatment group (paeoniflorin group). ANP was induced by retrograde injection of 5% sodium taurocholate into the biliopancreatic duct, and paeoniflorin was injected via the femoral vein after modeling. Initially, different doses of paeoniflorin (50, 100, 150 mg/kg) were tested to determine the optimal dosage based on their effects on serum amylase (AMY), lipase (LIPA), and liver function indicators. Subsequently, the optimal dose of paeoniflorin was used for intervention, and at different time points after modeling (3, 6, 12 h), the groups were evaluated for pancreatic and renal tissue histopathological changes, serum inflammatory markers, AMY, LIPA, urea nitrogen (BUN), and creatinine (Cr) levels. In renal tissues 12 h after modeling of all groups, immunohistochemistry was employed to examine the expression of NF- κ B and caspase-3, TUNEL assay was used to detect cell apoptosis, and Western blot was performed to analyze the expression of p38 and phosphorylated p38 (p-p38).

Results: The dose-response analysis revealed that 100 mg/kg was the optimal dosage of paeoniflorin. Subsequent experiments showed that compared to the sham surgery group, both the ANP group and the paeoniflorin group exhibited varying degrees of ANP and renal injury histopathological changes (increased histopathological scores), elevated inflammatory markers (TNF- α , IL-1 β , IL-6), increased serum enzyme indicators (AMY, LIPA) and renal function indicators (BUN, Cr) after modeling, which worsened over time. However, the paeoniflorin group showed significantly lower levels of all these variables at each time point than the ANP group (all $P < 0.05$). In renal tissues 12 h after modeling, the expression of NF- κ B and caspase-3, the number of apoptotic cells, and the p-p38/p38 ratio were significantly increased in both the ANP group and the paeoniflorin group; however, the extents of increases in the paeoniflorin group was significantly lower than those in the ANP group (all $P < 0.05$).

Conclusion: Paeoniflorin exerts significant protective effects against ANP-related renal injury. Its mechanism of action involves inhibiting the progression of ANP on the one hand, and on the other hand, it may reduce ANP-related renal damage by suppressing the cascade reaction caused by NF- κ B-related inflammatory factors through the reduction of p38 pathway activity.

Key words

Pancreatitis, Acute Necrotizing; Acute Kidney Injury; Paeoniflorin; Inflammation; p38 Mitogen-Activated Protein Kinases

CLC number: R657.5

急性坏死性胰腺炎 (acute necrotizing pancreatitis, ANP) 是一种严重的消化系统疾病, 其起病急骤、临床症状严重, 且极易导致胰腺外脏器功能损伤, 其发病机制尚未完全清楚, 临床治疗也缺乏有效的治疗方案^[1-3]。肾脏是 ANP 胰外脏器损伤的常见靶器官, 当 ANP 发生时, 肾功能损伤易发生在 ANP 的早期, ANP 伴有肾功能损伤的患者病死率约为 71.2%^[4]。因此对于 ANP 相关肾

功能损伤的治疗十分必要, 是目前 ANP 胰外脏器损伤研究的重点^[5-7]。目前中医药联合西医治疗是胰腺炎研究的热点, 芍药苷 (paeoniflorin) 是传统中药材芍药的有效提取物, 具有多种药理作用, 如抗炎、抗肿瘤、镇痛以及免疫调节等多种功能^[8-10]。其可以抑制脂多糖诱导的脓毒症大鼠的全身炎症反应并提高其存活率, 但是在 ANP 相关肾损伤中芍药苷是否能够发挥其药理作用, 如能发

挥其作用,其具体机制如何尚未见报道。因此,本研究通过建立 ANP 相关肾损伤大鼠模型,应用芍药苷对其进行干预,观察其干预效果,然后探讨其发挥作用的可能机制。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

芍药苷 ($C_{23}O_{28}H_{11}$; 分子量: 480.45; 纯度 $\geq 95\%$) 购于南京建成生物公司, TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的 ELISA 试剂盒购于华美生物。兔抗-NF- κ Bp65 (1:200; ab16502)、内参 GAPDH (1:2 500; ab8245) 和抗-caspase3 (1:100; ab2302) 抗体购自 Abcam 公司。兔抗 p38 (1:1 000; 8690) 和抗磷酸化 p38 (p-p38) (2:1 000; 4511) 抗体购自 Cell Signaling Technologies. (美国加利福尼亚州赫拉克勒斯)。TUNEL 检测试剂盒购于罗氏公司。

1.2 实验动物

武汉大学实验动物中心提供 128 只 SD 大鼠 (体质量 180~200 g)。将大鼠置于特定的无病原体条件下,进行 12 h 的光暗循环,并自由饮水。大鼠术前禁食。动物福利遵守赫尔辛基宣言。本研究由武汉大学动物伦理委员会批准[批号: WDRM 动(福)第 20221005B]。

1.3 动物分组与处理

将 40 只大鼠随机分为 5 组,每组 8 只,分别为假手术组、ANP 模型组 (ANP 组)、ANP 模型+芍药苷处理组 (芍药苷组),后者按芍药苷剂量 (50、100、150 mg/kg) 分为 3 组。实验前一晚大鼠禁食但可自由饮水。ANP 模型采用胆胰管逆行注射 5% 的牛磺胆酸钠 (1 mg/kg) 建立,假手术组仅做开腹后翻动小肠处理。3 个芍药苷组在 ANP 模型建立后通过股静脉连续注射 2 次芍药苷 (中间间隔 30 min),假手术组与 ANP 组以相同的方式注射生理盐水。各组大鼠在建模后 12 h 异氟烷气体麻醉后处死并取材检测相关指标,分析安全有效的芍药苷剂量。随后将 72 只 SD 大鼠随机分为 3 组,每组 24 只,分别为假手术组、ANP 组、芍药苷组,处理方法同前,芍药苷剂量按前一部分实验结果选择。分别在造模后 3、6、12 h,每组各取 8 只大鼠麻醉后处死,下腔静脉采血,血液标本静止 30 min 后离心分离血清,取大鼠胰头组织以及肾组织取材后固定及 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冻存。

1.4 指标检测

1.4.1 血清指标检测 采用全自动生化分析仪 (奥林巴斯 2700, 日本) 检测血清中淀粉酶 (AMY)、脂肪酶 (LIPA)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr) 水平。

1.4.2 病理学分析 大鼠胰腺组织及肾组织经多聚甲醛固定后,石蜡包埋、切片、HE 染色,通过光镜观察。根据 Schmidt 等^[11]所提出的胰腺损伤病理评分对胰腺组织进行病理评分,根据 Paller 等^[12]所提出的肾脏病理损伤评分对肾组织进行病理评分。

1.4.3 ELISA 法检测血清中 TNF- α 、IL-1 β 以及 IL-6 的表达 取血清后低温离心,取上清,按 ELISA 试剂盒说明准备标准品、洗涤工作液、生物素标记抗体工作液的配置、辣过氧化物酶标记亲和素工作液,并将上述试剂放置室温下平衡 1 h,加样,37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温孵育 2 h,然后洗板加入辣根过氧化物酶标记亲和素工作液 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温孵育 1 h,洗板,加入底物,终止反应,应用酶标仪测定光密度值。

1.4.4 免疫组化检测肾脏组织 NF- κ B 以及 caspase-3 的表达 肾脏组织的石蜡切片常规脱蜡、水化、抗原修复、去除内源性过氧化物酶、封闭、一抗 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜、采用免疫组化试剂盒进行后续显影 (DAB 显色)、苏木精染色,脱水、封片,在光镜下观察细胞核内黄染为阳性表达,光镜下拍照,采用 Image Pro-Plus 6.0 软件进行统计分析^[13]。

1.4.5 TUNEL 细胞凋亡实验 将肾组织石蜡包埋后切割成 3 μm 的切片。脱蜡、水化并在室温下与蛋白酶 K (武汉古德生物科技有限公司) 孵育 15 min。剩余步骤根据推荐的原位细胞死亡检测试剂盒 POD (Roche Diagnostics) 提供的方案进行。DAB 染色后用苏木精染色细胞核。TUNEL 结果用 Olympus BX53 显微镜观察。TUNEL 阳性结果为细胞核棕色染色^[14]。

1.4.6 Western blot 分析 使用 RIPA 均浆裂解大鼠肾脏组织并提取总蛋白,BCA 法检测蛋白浓度。凝胶电泳分离蛋白质,并通过 Bio-Rad 转膜系统将蛋白转到 PVDF 膜,封闭 2 h 后清洗充分后,加入 p38 (抗体浓度 1:1 000)、p-p38 (抗体浓度 1:1 000) 以及 GAPDH 抗体 (抗体浓度 1:2 500) 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。第二天加入荧光二抗,常温孵育 1 h 后,充分清洗后,应用奥德赛红外成像系统采集并转化为灰度图,Quality One 软件系统分析灰度。

1.5 统计学处理

计数数据采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 通过 SPSS 19.0 统计学软件采用单因素方差分析进行统计学处理, 组间比较采用 Tukey 多重比较, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同剂量芍药苷对 ANP 大鼠 AMY、LIPA 水平及肝功能的影响

不同剂量的芍药苷均能明显降低 ANP 大鼠血清 AMY、LIPA 水平 (均 $P < 0.05$), 并呈一定程度的剂量依赖趋势, 但 150 mg/kg 芍药苷组的 ALT、AST 高于 50、100 mg/kg 芍药苷组, 且相较 100 mg/kg 组,

未明显降低 AMY 及 LIPA 水平 (表 1), 故选择 100 mg/kg 芍药苷用于后续实验。

2.2 芍药苷对 ANP 大鼠胰腺与肾脏病理学的影响

与假手术组比较, ANP 组与芍药苷组胰腺组织均出现明显的病理学改变, 后者胰腺间质水肿较 ANP 组减轻, 出血减少, 胰腺病理学评分在各个时间均低于 ANP 组 (均 $P < 0.05$) (图 1)。与假手术组比较, ANP 组与芍药苷组均观察到肾脏组织病变, 表现为不同程度的肾皮质刷状缘丢失、细胞坏死、小管上皮细胞脱落、管型形成和肾小管扩张, 且随着时间的延长肾脏病理评分逐步升高, 但芍药苷组肾脏病理学评分在各个时间点均低于 ANP 组 (均 $P < 0.05$) (图 2)。

表 1 各组大鼠血清 AMY、LIPA、ALT、AST 水平 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Serum levels of AMY, LIPA, ALT, and AST in each group of rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	AMY(U/L)	LIPA(U/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
假手术组	1 755.7±214.0	4 417.9±553.1	40.1±4.8	127.9±37.2
ANP 组	8 287.5±1 394.5 ¹⁾	14 599.5±1 741.5 ¹⁾	183.5±54.6 ¹⁾	618.8±165.7 ¹⁾
芍药苷组(mg/kg)				
50	7 244.1±793.2 ^{1),2)}	14 190.3±803.1 ¹⁾	158.6±24.8 ¹⁾	480.3±70.4 ¹⁾
100	6 333.1±683.9 ^{1),2),3)}	12 675.0±735.2 ^{1),2),3)}	114.1±9.4 ^{1),2),3)}	357.6±51.7 ^{1),2),3)}
150	5 244.3±445.8 ^{1),2),3)}	11 362.8±905.0 ^{1),2),3)}	275.2±84.5 ^{1),2),3)}	514.0±65.6 ¹⁾

注: 1) 与假手术组比较, $P < 0.05$; 2) 与 ANP 组比较, $P < 0.05$; 3) 与 50 mg/kg 芍药苷组比较, $P < 0.05$

Notes: 1) $P < 0.05$ vs. sham surgery group; 2) $P < 0.05$ vs. ANP group; 3) $P < 0.05$ vs. 50 mg/kg paeoniflorin group

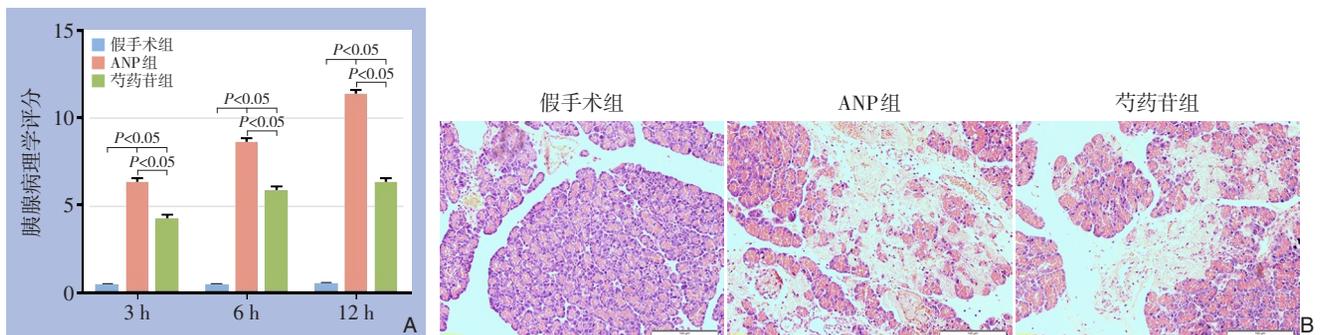


图 1 大鼠胰腺组织病理检测 A: 造模后各时间点胰腺病理学评分; B: 造模后 12 h 各组胰腺组织 HE 染色 ($\times 200$)

Figure 1 Pathological examination of rat pancreatic tissues A: Pancreatic histopathological scores at various time points after modeling; B: HE Staining of pancreatic tissues in different groups at 12 h post-modeling ($\times 200$)

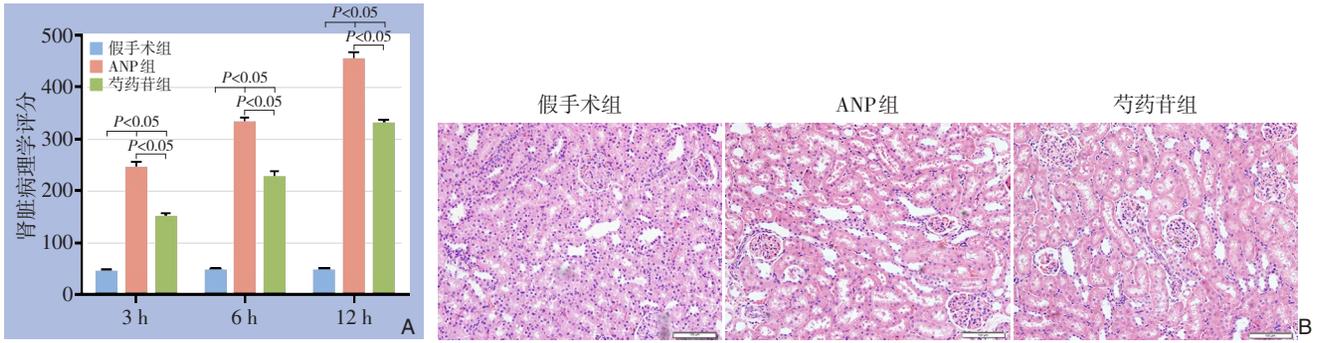


图2 大鼠肾脏组织病理检测 A: 造模后各时间点肾脏病理学评分; B: 造模后12 h各组肾脏组织HE染色(×200)

Figure 2 Pathological examination of rat kidney Tissues A: Renal histopathological scores at various time points after modeling; B: HE staining of renal tissues in different groups at 12 h post-modeling (×200)

2.3 各组血清AMY、LIPA、BUN及Cr水平

在造模后各时间点分析, ANP组与芍药苷组的AMY均在造模后6 h达最高值, 而两组的LIPA、

BUN以及Cr水平最高值均在造模后12 h出现, 但芍药苷组的各项指标在各时间点均明显低于ANP组(均 $P<0.05$) (图3)。

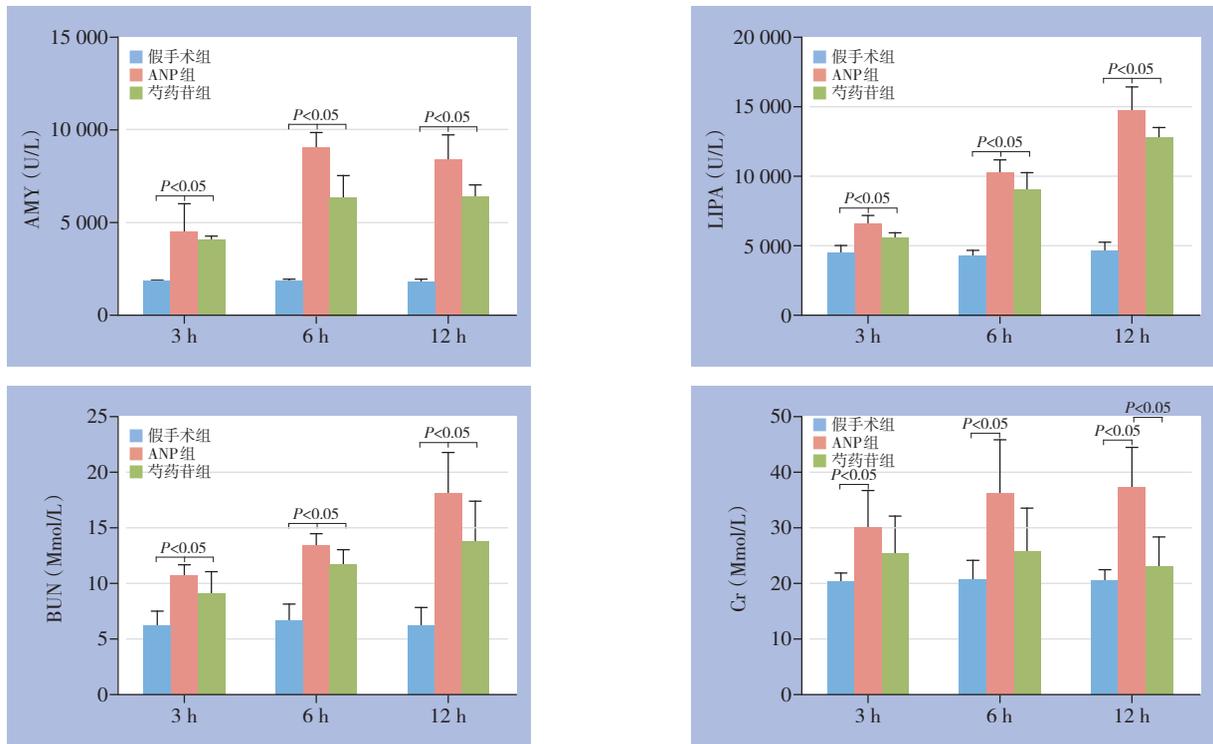


图3 各组造模后不同时间点血清AMY、LIPA、BUN、Cr水平比较

Figure 3 Comparison of serum AMY, LIPA, BUN, and Cr levels at different time points after modeling among groups

2.4 各组TNF-α、IL-1β及IL-6水平

ELISA结果显示, ANP组与芍药苷组血清TNF-α、IL-1β、IL-6水平在造模后均随时间延长而逐渐升

高, 但芍药苷组的以上指标水平在各时间点均明显低于ANP组(均 $P<0.05$) (图4)。

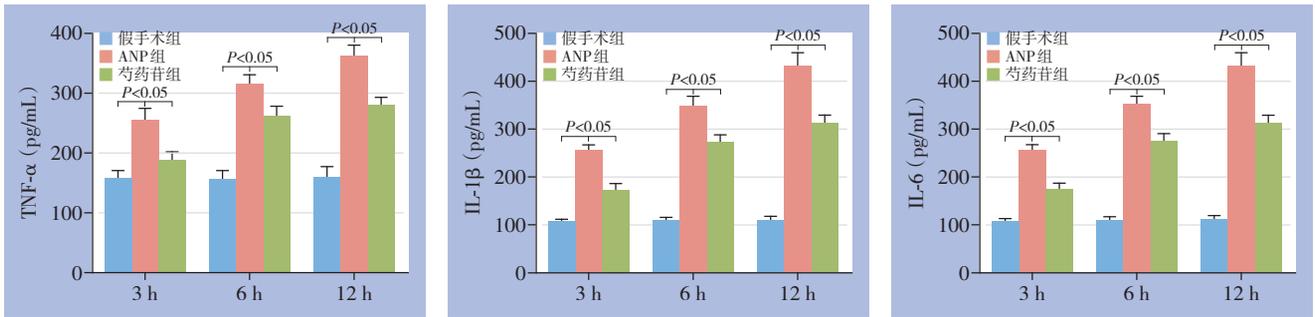


图4 各组血清TNF-α、IL-1β、IL-6水平比较

Figure 4 Comparison of serum TNF-α, IL-1β, and IL-6 levels among groups

2.5 各组肾脏组织中NF-κB以及caspase-3的表达及细胞凋亡情况

在各组大鼠造模后12h的肾脏组织标本中，免疫组化结果显示，ANP组与芍药苷组NF-κB与caspase-3的表达均明显升高，但芍药苷组两者的升

高程度均明显低于ANP组（均P<0.05）；TUNEL染色结果显示，ANP组与芍药苷组的细胞凋亡均明显增加，但后者的细胞凋亡明显少于前者（均P<0.05）（图5）。

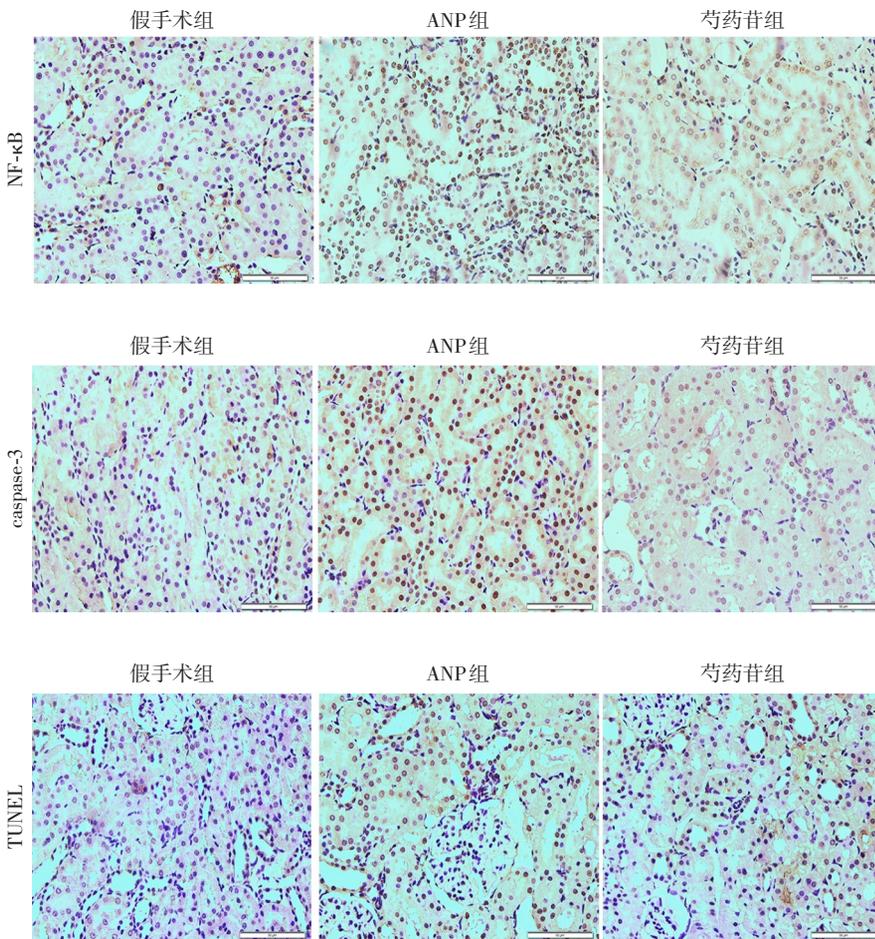


图5 肾脏组织中NF-κB与caspase-3表达情况及细胞凋亡情况

Figure 5 Expression of NF-κB and caspase-3 in renal tissues and assessment of cell apoptosis

2.6 各组肾脏组织中p-38与p-38的表达

通过Western blot检测各组造模后12h肾脏组织p38与p-p38的表达，结果显示，ANP组与芍药

苷组p-p38/p38比例均明显升高，但后者的升高程度明显低于前者（均P<0.05），ANP组约为80%，芍药苷组约为60%（图6）。

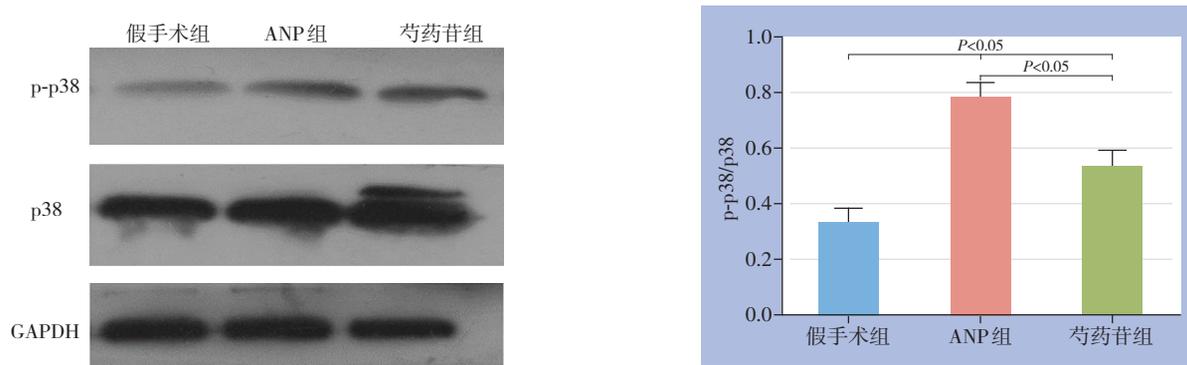


图6 各组肾脏组织p38与p-p38检测及p-p38/p38比例比较

Figure 6 Detection of p38 and p-p38 in renal tissues and comparison of the p-p38/p38 ratio in each group

3 讨论

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是消化系统中常见疾病, 属于自限性疾病的一种, 但是当治疗方法不当或其他原因导致治疗延迟时可导致 ANP 的发生^[15]。ANP 的病因主要为炎症因子所致的级联瀑布反应、氧化应激所致的细胞凋亡、肠道菌群失调等多种病理生理机制^[16]。其中炎症因子所致的级联瀑布反应可导致全身炎症反应综合征, 导致胰腺外脏器的损伤^[17], 肾脏作为常见的靶器官, 极易受到炎症因子的影响, 从而导致肾脏功能障碍, 进而引发多器官功能衰竭, 导致病情危重加重患者死亡^[6, 18-20]。目前早期液体复苏、镇痛、营养支持以及后期炎症及感染性并发症的控制是治疗 ANP 的重要靶点, 因此寻求一种新的抗炎药物对于 ANP 及相关胰腺外并发症具有重要的意义^[21-24]。

芍药苷作为传统中药芍药的有效提取物, 其药理作用广泛, 近年来其在抗肿瘤以及抗炎等方面的药理作用不断被发掘^[25-26]。芍药苷在肝脏纤维化疾病、结直肠恶性肿瘤、自身免疫性肝病、溃疡性结肠炎以及慢性疼痛中均有一定的功效, 而芍药苷在 ANP 相关肾损伤中的作用如何、其具体作用机制尚无明确定论, 在本研究中通过构建 ANP+肾损伤大鼠模型, 可以观察到芍药苷具有减轻 ANP 的炎症反应, 具体表现为降低胰腺病理评分, 且对肝功影响较小, 降低机体炎症指标如 TNF- α 、IL-1 β 以及 IL-6 水平。胰腺本位器官的功能保护对于 ANP 的治疗十分重要, 在早期如能及时保护胰腺功能, 逆转炎症反应对于患者的预后具有重要意义, 但 ANP 之所以病情危重在于其疾

病进展速度快且极易引发胰外脏器损伤, 特别是肾功能损伤。本研究结果显示, 芍药苷可减轻肾皮质水肿, 减少肾小管管型, 具有保护肾功能的作用。ANP 后肾损伤的一个重要机制是肾脏的急性缺血导致的肾皮质细胞的凋亡, 通过 TUNEL 凋亡实验观察到应用芍药苷治疗后肾脏皮质细胞 TUNEL 阳性细胞较 ANP 组明显降低, 而芍药苷组 NF- κ B 的表达低于 ANP 组 (此指标反映机体氧化应激水平), 因此芍药苷的保护机制可能为通过抑制氧化应激所致的细胞凋亡, 从而达到保护肾功能的作用。通过免疫组化检测凋亡指标 caspase-3 的表达情况观察到, 应用芍药苷治疗后, 肾脏组织中 caspase-3 的表达情况较 ANP 组明显降低。因此, 结合 caspase-3 的表达以及 TUNEL 实验的结果, 芍药苷可能通过抑制细胞凋亡起到保护肾功能的作用。

除细胞凋亡原因外, 炎症所致的应激反应对于细胞凋亡具有协同作用, 炎症指标 TNF- α 、IL-1 β 以及 IL-6 可以通过激活 NF- κ B 的前体 I- κ B, 使得 I- κ B 磷酸化形成 NF- κ B-I- κ B 复合体, 从而导致炎症的发生进展, 而 p38 信号通路, 当被特定的炎症细胞因子、病原体或细胞应激刺激时, p38 被激活磷酸化后并转移到细胞核中。p-p38 可以激活 I- κ B 并诱导 NF- κ B 信号转导途径^[27-28]。本研究表明 ANP 组中 NF- κ B 的表达明显高于假手术组, 应用芍药苷治疗后 NF- κ B 的水平下降, 而通过 Western blot 技术分析 p38 的磷酸化情况, 可以观察到 ANP 组磷酸化水平最高, 而应用芍药苷干预后肾脏组织的 p38 磷酸化水平明显低于 ANP 组。

综上, 芍药苷能够改善 ANP 所致的急性肾损伤, 其可能的机制与通过抑制 P38MAPK 信号通路

所介导的炎症反应及减轻组织细胞凋亡相关。本研究仅在动物实验及组织水平验证了芍药苷对于ANP相关肾损伤的保护作用，后续仍需在细胞水平进行进一步验证。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：王鹏、王卫星负责实验设计及具体实验统筹及操作；邵俊伟负责动物实验部分指导；左腾、郭闻一负责动物实验部分操作；张利龙负责生化实验部分操作及统计数值；邱振东负责生化实验部分操作。

参考文献

- [1] 崔周军, 王卫星, 赵凯亮, 等. 不同类型GSK-3 β 抑制剂对重症急性胰腺炎大鼠肾损伤的作用及量效关系[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(9): 960-966. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.09.002.
Cui ZJ, Wang WX, Zhao KL, et al. The effects of different GSK-3 β inhibitors and dose-response relationship in severe acute pancreatitis associated kidney injury in rats[J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2018, 27(9): 960-966. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.09.002.
- [2] 赵凯亮, 陈辰, 余佳, 等. 罗格利酮对伴高脂血症大鼠重症急性胰腺炎肺损伤的作用研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(11): 1418-1423. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.11.013.
Zhao KL, Chen C, Yu J, et al. Effects of rosiglitazone on hyperlipidemic rats with severe acute pancreatitis secondary to lung injury[J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2016, 25(11): 1418-1423. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.11.013.
- [3] Fritz S, Hartwig W, Lehmann R, et al. Prophylactic antibiotic treatment is superior to therapy on-demand in experimental necrotising pancreatitis[J]. Crit Care, 2008, 12(6): R141. doi: 10.1186/cc7118.
- [4] Herrera Gutiérrez ME, Sellar Pérez G, de La Rubia De Gracia C, et al. Acute renal failure profile and prognostic value in severe acute pancreatitis[J]. Med Clin (Barc), 2000, 115(19): 721-725. doi: 10.1016/s0025-7753(00)71674-5.
- [5] 马德亮, 李洪波, 苏晓晓, 等. 铁死亡在重症急性胰腺炎引起的急性肾损伤中的作用及其机制[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(1): 38-42. doi: 10.3760/cma.j.cn421213-20200218-00080.
Ma DL, Li HB, Su XX, et al. Effects of ferroptosis on acute renal injury induced by severe acute pancreatitis and underlying mechanism[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2021, 38(1): 38-42. doi: 10.3760/cma.j.cn421213-20200218-00080.
- [6] 王岩, 李明政, 刘玉凤, 等. 急性胰腺炎发生急性肾损伤的早期预测指标[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5): 1192-1197. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.046.
Wang Y, Li MZ, Liu YF, et al. Early predictors for acute kidney injury in acute pancreatitis[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2022, 38(5): 1192-1197. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.046.
- [7] 黄铭凤, 叶博, 周晶, 等. 急性胰腺炎并发急性肾损伤患者的临床转归及死亡的危险因素分析[J]. 中华胰腺病杂志, 2022, 22(5): 335-340. doi: 10.3760/cma.j.cn115667-20220816-00121.
Huang MF, Ye B, Zhou J, et al. Clinical outcome and related risk factors of acute pancreatitis complicated with acute kidney injury[J]. Chinese Journal of Pancreatology, 2022, 22(5): 335-340. doi: 10.3760/cma.j.cn115667-20220816-00121.
- [8] Liu DZ, Xie KQ, Ji XQ, et al. Neuroprotective effect of paeoniflorin on cerebral ischemic rat by activating adenosine A1 receptor in a manner different from its classical agonists[J]. Br J Pharmacol, 2005, 146(4): 604-611. doi: 10.1038/sj.bjp.0706335.
- [9] Zhang W, Dai SM. Mechanisms involved in the therapeutic effects of Paeonia lactiflora Pallas in rheumatoid arthritis[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 14(1): 27-31. doi: 10.1016/j.intimp.2012.06.001.
- [10] Jiang WL, Chen XG, Zhu HB, et al. Paeoniflorin inhibits systemic inflammation and improves survival in experimental sepsis[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2009, 105(1): 64-71. doi: 10.1111/j.1742-7843.2009.00415.x.
- [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: 10.1097/0000658-199201000-00007.
- [12] Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat[J]. J Clin Invest, 1984, 74(4): 1156-1164. doi: 10.1172/JCI111524.
- [13] Pinheiro C, Longatto-Filho A, Scapulatempo C, et al. Increased expression of monocarboxylate transporters 1, 2, and 4 in colorectal carcinomas[J]. Virchows Arch, 2008, 452(2): 139-146. doi: 10.1007/s00428-007-0558-5.
- [14] 周金金, 徐家云. 曲美他嗪对慢性肾衰竭模型大鼠肾纤维化及肾脏细胞凋亡影响的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(3): 225-228. doi: 10.3969/j.issn.1009-587X.2022.03.010.
Zhou JJ, Xu JY. Experimental study on the effect of trimetazidine on renal fibrosis and renal cell apoptosis in rats with chronic renal failure[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2022, 23(3): 225-228. doi: 10.3969/j.issn.1009-587X.2022.03.010.
- [15] 李美娜, 李生财, 常调芳, 等. 酒精性急性胰腺炎的动物模型研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(3): 448-453. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.015.
Li MN, Li SC, Chang TF, et al. Advances in research of animal models of alcoholic acute pancreatitis[J]. China Journal of General Surgery, 2023, 32(3): 448-453. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.015.
- [16] Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its

- complications[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(38): 13879–13892. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13879.
- [17] 景光旭, 梁鸿寅, 黄竹, 等. 重症急性胰腺炎相关肺损伤机制与治疗的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(3):405–409. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.014.
- Jing GX, Liang HY, Huang Z, et al. Mechanism of lung injury associated with severe acute pancreatitis and its treatment: recent advances[J]. China Journal of General Surgery, 2022, 31(3): 405–409. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.014.
- [18] 龚平, 张彧, 宋政军. 阿魏酸钠对L-精氨酸诱导的重症急性胰腺炎大鼠的作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2009, 18(5):504–507. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2009.05.015.
- Gong P, Zhang Y, Song ZJ. Effects of sodium ferulate on rats with severe acute pancreatitis[J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2009, 18(5): 504–507. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2009.05.015.
- [19] Hill MM, Adrain C, Duriez PJ, et al. Analysis of the composition, assembly kinetics and activity of native Apaf-1 apoptosomes[J]. EMBO J, 2004, 23(10):2134–2145. doi: 10.1038/sj.emboj.7600210.
- [20] 申鼎成, 黄耿文. 危重型急性胰腺炎的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(9): 1129–1134. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.001.
- Shen DC, Huang GW. Research progress of critical acute pancreatitis[J]. China Journal of General Surgery, 2022, 31(9): 1129–1134. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.001.
- [21] 曹锋, 李非, 赵玉沛. 《中国急性胰腺炎诊治指南(2021)》解读[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(7):758–761. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.07.06.
- Cao F, Li F, Zhao YP. Interpretation of China guidelines for diagnosis and treatment of acute pancreatitis (2021) [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2021, 41(7):758–761. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.07.06.
- [22] 章兵, 冯庆玲, 周剑, 等. 院前早期液体复苏后平均动脉压差值对急性胰腺炎相关性急性肾损伤发生率的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32(3): 388–394. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.03.019.
- Zhang B, Feng QL, Zhou J, et al. Effect of mean arterial pressure difference after early pre-hospital fluid resuscitation on the incidence of acute renal injury associated with acute pancreatitis[J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2023, 32(3): 388–394. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.03.019.
- [23] 庄佳毅, 郁毅刚, 梁伟, 等. 早期肠内营养对重症急性胰腺炎肾损伤的保护作用[J]. 临床急诊杂志, 2023, 24(2): 83–87. doi: 10.13201/j.issn.1009-5918.2023.02.007.
- Zhuang JY, Yu YG, Liang W, et al. Protective effect of early enteral nutrition on renal injury in severe acute pancreatitis[J]. Journal of Clinical Emergency, 2023, 24(2):83–87. doi: 10.13201/j.issn.1009-5918.2023.02.007.
- [24] 黄俊峰, 姚奇, 窦燕. 早期肠内营养对老年重症急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能及肾功能的影响[J]. 中华胰腺病杂志, 2023, 23(2):142–145. doi: 10.3760/cma.j.cn115667-20220326-00043.
- Huang JF, Yao Q, Dou Y. Effect of early enteral nutrition on intestinal mucosal barrier function and renal function in elderly patients with severe acute pancreatitis [J]. Chinese Journal of Pancreatology, 2023,23(2):142–145. doi: 10.3760/cma.j.cn115667-20220326-00043.
- [25] 胡增峤, 徐岚, 闫蓉, 等. 芍药苷作用于神经系统的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(3):297–301.
- Hu ZY, Xu L, Yan R, et al. Advance in studies on effect of paeoniflorin on nervous system[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2013, 38(3):297–301.
- [26] 赵亮, 梅方超, 洪育蒲, 等. p38丝裂原活化蛋白激酶抑制剂对妊娠晚期合并急性胰腺炎相关胎鼠肺脏损伤的作用研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(10): 1245–1250. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.10.013.
- Zhao L, Mei FC, Hong YP, et al. Effects of p38MAPK inhibitor on fetal lung injury in a rat model of acute pancreatitis in late pregnancy[J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2019, 28(10):1245–1250. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.10.013.
- [27] Lv KY, Yu XY, Bai YS, et al. Role of inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase in liver dysfunction after hemorrhagic shock and resuscitation[J]. J Surg Res, 2012, 178(2):827–832. doi: 10.1016/j.jss.2012.04.006.
- [28] 秦亚飞, 霍星光, 李秋霞, 等. 骨髓间充质干细胞对急性重症胰腺炎大鼠的炎症抑制作用及对TLR4/NF-κBp65通路的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(3):294–304. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.007.
- Qin YF, Huo XG, Li QX, et al. Anti-inflammatory effect of bone marrow mesenchymal stem cells in rats with severe acute pancreatitis and its association with TLR4/NF-κBp65 pathway[J]. China Journal of General Surgery, 2021, 30(3): 294–304. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.007.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:王鹏, 邵俊伟, 左腾, 等. 芍药苷抗急性坏死性胰腺炎相关性肾损伤的作用与机制研究[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(9):1349–1357. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.008

Cite this article as: Wang P, Shao JW, Zuo T, et al. Protective effect of paeoniflorin against renal injury induced by acute necrotizing pancreatitis and its mechanism[J]. Chin J Gen Surg, 2023, 32(9):1349–1357. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.09.008