

人脐带间充质干细胞可减轻重症急性胰腺炎大鼠相关肝损伤

孙良¹ 李培培² 葛汝村² 王新华³ 徐林²

山东省立第三医院¹ 急诊医学科;² 转化医学研究中心, 山东济南 250031

³ 山东黄河医院内科, 山东济南 250031

摘要 目的: 观察人脐带间充质干细胞对重症急性胰腺炎(SAP)大鼠相关肝损伤的保护作用并探讨其可能的作用机制。方法: 选取 72 只雄性 Wistar 大鼠随机分为假手术组(Sham 组)、SAP 模型组(SAP 组)、激动剂组(SAP + LPS 组)、抑制剂组(SAP + TAK-242 组)、细胞干预组(SAP + huMSC 组)和细胞 + 激动剂组(SAP + huMSC + LPS 组), 每组 12 只。HE 染色观察大鼠胰腺及肝脏组织病变, 检测血清淀粉酶、脂肪酶及丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)含量, 采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素(IL)-6 水平, 采用免疫印迹试验和逆转录聚合酶链反应分别检测肝组织 Toll 样受体 4(TLR4)、抗核因子- κ B p65(NF- κ B p65)蛋白及 TNF- α 、IL-6 mRNA 的表达。结果: 与 Sham 组比较, SAP 组大鼠胰腺和肝脏可见明显的病理损伤, 血清淀粉酶、脂肪酶、ALT、AST、TNF- α 、IL-6 水平明显升高(P 均 < 0.05), 肝组织 TLR4、NF- κ B p65 蛋白及 TNF- α 、IL-6 mRNA 的表达明显升高(P 均 < 0.05); 与 SAP 组比较, SAP + TAK-242 组和 SAP + huMSC 组大鼠胰腺和肝脏组织病理损伤减轻, 上述指标的表达明显降低(P 均 < 0.05), 而 SAP + LPS 组以上指标升高(P 均 < 0.05); 与 SAP + LPS 组比较, SAP + huMSC + LPS 组大鼠胰腺和肝脏组织病理损伤减轻, 上述指标的表达明显降低(P 均 < 0.05)。结论: 人脐带间充质干细胞可减轻 SAP 大鼠相关肝损伤, 其作用机制可能与抑制 TLR4/NF- κ B 通路相关。

关键词 人脐带间充质干细胞; 重症急性胰腺炎; 肝损伤; NF- κ B; TLR4

中图分类号 R576 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20250114

Human umbilical cord mesenchymal stem cells can alleviate liver injury associated with severe acute pancreatitis in rats SUN Liang¹, LI Pei-pei², GE Ru-cun², WANG xin-hua³, XU Lin². ¹Emergency Medicine Department, ²Translational Medicine Research Center, Shandong Provincial Third Hospital; ³Shandong Yellow River Hospital, Shandong Jinan, 250031 Corresponding author: XU Lin, E-mail: xulin1003@163.com

Abstract Objective: To observe the protective effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells (huMSCs) on liver injury in rats with severe acute pancreatitis (SAP) and explore its possible mechanism. Methods: A total of 72 male Wistar rats were randomly divided into Sham group, SAP model group, agonist group (SAP + LPS group), inhibitor group (SAP + TAK-242 group), cell intervention group (SAP + huMSC group), and cell + agonist group (SAP + huMSC + LPS group), with 12 rats in each group. The pathological changes of pancreas and liver were observed by HE staining. Serum amylase, lipase, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were detected. The levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The expression of Toll-like receptor 4 (TLR4), nuclear factor- κ Bp65 (NF- κ Bp65) protein, TNF- α and IL-6 mRNA in liver tissues were detected by Western blotting and reverse transcription polymerase chain reaction, respectively. Results: Compared with the Sham group, significant pathological damage was observed in the pancreas and liver of SAP group rats. The levels of serum amylase, lipase, ALT, AST, TNF- α and IL-6 were significantly increased (all $P < 0.05$). The expression levels of TLR4, NF- κ Bp65 protein, TNF- α and IL-6 mRNA in liver tissue were significantly increased (all $P < 0.05$). Compared with the SAP group, the pathological injury of pancreas and liver in SAP + TAK-242 group and SAP + huMSC group was alleviated, and the expression of above indicators was significantly decreased (all $P < 0.05$), while the above indicators were increased in SAP + LPS group (all $P < 0.05$). Compared with the SAP + LPS group, the pathological injury of pancreas and liver in SAP + huMSC + LPS group was decreased, and the expression of the above indicators was significantly decreased (all $P < 0.05$). Conclusion: HuMSCs can alleviate liver injury in SAP rats, and the mechanism might be related to inhibition of TLR4/NF- κ B pathway.

Key words Human umbilical cord mesenchymal stem cells; Severe acute pancreatitis; Liver injury; NF- κ B; TLR4

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 病程复杂, 预后较差^[1]。在其发展过程中大量炎症因子释放, 进而引起全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 可以导致包括肝、肺、肾等多器官衰竭^[2]。研究发现, 几乎所有的 SAP 患者都可以表现出不同程度的肝损伤, 严重者发展至肝衰竭^[3]。肝功能与 SAP 的进展和预后密切相关, 治疗上较为棘手^[4]。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一种具有自我更新潜能、多细胞系分化特性和低免疫原性的多能细胞, 已被证实对多种疾病有显著的治疗作用, 如肺损伤、心肌梗死、急性肝衰竭和溃疡性结肠炎^[5~8]。MSCs 在急性胰腺炎中的抗炎和免疫调节作用也被证实^[9,10]。本研究观察人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord mesenchymal stem cells, huMSCs) 对 SAP 相关肝损伤的影响, 并探讨其分子机制。

材料与方法

1. 仪器与试剂: 台式高速离心机 Fresco 21 购自德国 Thermo 公司; Infinite M200Pro 酶标仪购自澳大利亚 Tecan 仪器有限公司; PluorChem R 多功能成像分析系统购自美国 Protein Simple 公司; Axio Scope A1 光学显微镜购自日本奥林巴斯仪器有限公司; Leica RM2235 石蜡切片机、Leica ASP300S 全自动全封脱水机、Leica EG1150H 石蜡包埋机、Leica HII1210/1220 摊烘片机、Leica ST5020 全自动染色机均购自德国徕卡仪器有限公司; Roche LightCycler 480II 实时荧光定量 PCR 仪购自瑞士 Roche 公司; BD FACSCelesta 流式细胞仪购自美国 BD 公司。

达优 MSC 基础培养基购自达科为生物技术有限公司; 牛磺胆酸钠购自上海源叶生物科技有限公司; 血清脂肪酶、淀粉酶、丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 检测试剂盒, 购自南京建成生物工程研究所; TAK-242 购自美国 MCE 公司; Toll 样受体 (Toll-like receptor 4, TLR4) 激动剂脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 购自美国 Selleck 生物科技有限公司; 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 (IL)-6、酶联免疫吸附 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司; 抗核因子 κ Bp65 (nuclear factor of kappaBp65, NF- κ Bp65) 抗体购自 CST 公司; 抗 TLR4 抗体购自 Novus Biologicals 公司; 小鼠抗人细胞表面标志分子抗体 HLA-DR-APC, CD105-

APC、CD34-PE、CD73-PE、CD90-FITC、CD45-FITC 购自 BD Pharmingen 公司。

2. 实验动物: SPF 级雄性 Wistar 大鼠, 7 周龄, 体重 200 ~ 220 g, 购自济南朋悦实验动物繁育有限公司 [许可证号: SCXK (鲁) 20190003], 常规饲养在山东省立第三医院转化医学研究中心动物实验室。

3. huMSCs 分离与培养: 无菌条件下剪取脐带华通氏胶, 剪成约 0.5 ~ 1.5 mm³ 大小的组织块, 将组织块平均接种于 T75 培养瓶中, 加入 10 mL 培养基, 置于 37℃ 5% CO₂ 恒温培养箱内进行培养, 待细胞融合度达到 80% ~ 90% 时, 0.25% 胰酶消化传代, 按 1:3 的比例进行接种传代, 每 2 ~ 3 d 半量换液 1 次, 每 3 ~ 4 d 传代 1 次。取 P3 代对数生长期 huMSCs 进行实验。

4. 流式细胞仪检测细胞表型: 取 P3 代细胞, 用 0.25% Trypsin-EDTA 胰蛋白酶消化, PBS 洗涤 3 次, 调整细胞密度为 1 × 10⁷ 个/mL, 每管 100 μ L, 加入 CD34-PE、CD73-PE、CD90-FITC、CD45-FITC、HLA-DR-APC、CD105-APC 抗体, 同时设阴性对照, 室温孵育 30 min, 用流式细胞仪进行免疫表型的检测。

5. 分组: 72 只 SPF 级雄性 Wistar 大鼠随机分为假手术组 (Sham 组)、重症急性胰腺炎模型组 (SAP 组)、激动剂组 (SAP + LPS 组)、抑制剂组 (SAP + TAK-242 组)、细胞干预组 (SAP + huMSC 组) 和细胞 + 激动剂组 (SAP + huMSC + LPS 组), 每组 12 只。除 Sham 组外, 其余各组大鼠均为造模组。参照文献方法^[11]制作 SAP 模型, 大鼠术前禁食过夜, 异氟烷吸入麻醉后, 向胰胆管远端逆行注入 3.5% 牛磺胆酸钠的生理盐水溶液 (1 mL/kg)。Sham 组注入等量生理盐水。SAP + LPS 组和 SAP + TAK-242 组大鼠在 SAP 诱导前 30 min 分别腹腔注射 LPS (3 mg/kg) 和 TAK-242 (3 mg/kg); SAP + huMSCs 组大鼠造模后立即尾静脉给予 1 × 10⁷/kg 的细胞悬液。SAP + huMSCs + LPS 组大鼠造模前 30 min 腹腔注射 LPS, 并于造模后立即尾静脉注射细胞悬液。除 SAP + huMSCs 组和 SAP + huMSCs + LPS 组外, 其余各组大鼠分别通过尾静脉注射等量生理盐水。24 h 后麻醉大鼠, 腹主动脉采血, 分离血清。取胰腺和肝脏组织, 部分固定于甲醛溶液, 部分保存于 -80℃ 冰箱。

6. 观察指标

(1) 组织病理学变化: 取各组大鼠胰腺、肝脏组织, 通过甲醛固定、梯度脱水、二甲苯透明、石蜡包埋, 进行切片 (厚度为 4 μ m)、HE 染色, 光镜下观察

胰腺及肝脏组织的病理学变化。

(2)肝功能及炎症因子检测:按照试剂盒说明书进行淀粉酶、脂肪酶、ALT、AST 活性的检测;按照 ELISA 试剂盒说明书进行 TNF- α 和 IL-6 水平的检测,用酶标仪在 450 nm 处检测吸光度。

(3)检测肝组织 TLR4 及 NF- κ Bp65 蛋白表达:按照试剂盒说明书提取肝组织总蛋白,检测蛋白浓度。采用免疫印记法(Western Blot),SDS-PAGE 电泳分离蛋白,湿法转膜,加入抗 β -actin 抗体(1:3 000)、TLR4 抗体(1:1 000)、NF- κ Bp65 抗体(1:500),4℃ 孵育过夜,TBST 漂洗 3 次,二抗室温摇床孵育 1 h。TBST 漂洗,ECL 化学发光法显影。目的条带的灰度值/ β -actin 条带的灰度值分析蛋白的表达情况。

(4)检测肝组织 TNF- α 、IL-6 mRNA 表达:提取肝组织总 RNA,采用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)反转录成 cDNA,以 cDNA 为模板进行扩增,以 GAPDH 为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分别检测各组 TNF- α 、IL-6 mRNA 的相对表达量。TNF- α 的上游引物序列为 5'-ATGGGCTCCCTCTCATCAGT-3',下游引物序列为 5'-GCTTGGTGGTTTGC TACGAC-3';IL-6 的上游引物序列为 5'-CCCAACTTCCAATGCTCTCCT-3',下游引物序列为 5'-GGATGGTCTTGGTCCT-TAGCC-3';GAPDH 的上游引物序列为 5'-TCTCT-GCTCCTCCCTGTTCT-3',下游引物序列为 5'-ATC-CGTTACACACC GACCTTC-3'。

7. 统计学分析:采用 SPSS 22.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD 检验或 Games-Howell 测定。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. huMSCs 形态观察:组织块接种第 7 天,镜下可见较多梭形细胞从组织块边缘游出,呈单层不规则样生长。第 14 天镜下可见细胞呈旋涡状生长,融合率可达 80% ~ 90%,见图 1。

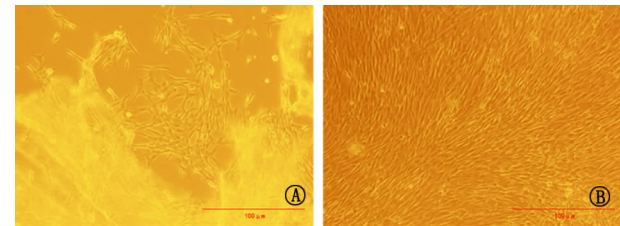


图 1 huMSCs 形态(100 $\times$,A培养第 7 天;B培养第 14 天)

2. 细胞表面标志物的测定:流式细胞仪检测结果显示,细胞高表达人 MSCs 表面标记如 CD73、CD90 以及 CD105,几乎不表达 CD34、CD45 等造血细胞表面标记和白细胞相关抗原 HLA-DR,提示 huMSC 具备 MSCs 的免疫表型,见图 2。

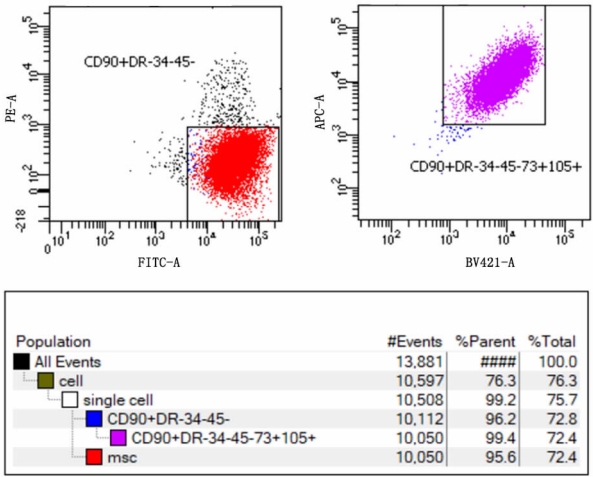


图 2 流式细胞仪检测 huMSCs 表面标志物

3. 胰腺、肝脏组织病理学改变:Sham 组大鼠胰腺结构正常,未见明显的炎细胞浸润;肝脏小叶结构和细胞形态正常,未见坏死、出血及炎细胞浸润。SAP 组可见胰腺腺泡细胞明显水肿,细胞结构不清,大片凝固性坏死,中度炎细胞浸润;肝细胞水肿,部分肝细胞坏死及炎细胞聚集,肝窦充血。SAP + TAK-242 组和 SAP + huMSCs 组大鼠胰腺腺泡细胞及肝细胞水肿及坏死较模型组明显改善,轻度炎细胞浸润;SAP + LPS 组大鼠胰腺和肝细胞损伤较模型组更明显,坏死范围广,重度炎细胞浸润;SAP + huMSCs + LPS 组胰腺和肝细胞损伤较 SAP + LPS 组减轻,可见中度细胞坏死及炎细胞浸润,见图 3。

4. 血清淀粉酶、脂肪酶、ALT、AST、TNF- α 、IL-6 水平:与 Sham 组比较,SAP 组大鼠血清淀粉酶、脂肪酶、ALT、AST、TNF- α 、IL-6 水平明显升高(P 均 < 0.05)。与 SAP 组比较,SAP + TAK-242 组和 SAP + huMSCs 组大鼠上述指标明显降低(P 均 < 0.05),且 SAP + TAK-242 组较 SAP + huMSCs 组血清淀粉酶降低更明显($P < 0.05$),而 SAP + LPS 组大鼠血清淀粉酶、脂肪酶、ALT、AST 水平较模型组明显升高(P 均 < 0.05)。与 SAP + LPS 组比较,SAP + huMSCs + LPS 组大鼠以上指标明显降低(P 均 < 0.05),见表 1。

5. 肝组织中 TLR4、NF- κ Bp65 蛋白及 TNF- α 、IL-6 mRNA 的表达:与 Sham 组比较,SAP 组肝组织

中 TLR4、NF-κBp65 蛋白和 TNF-α、IL-6 mRNA 的表达显著升高 (P 均 < 0.05)；与 SAP 组比较, SAP + TAK-242 组和 SAP + huMSCs 组上述指标明显降低 (P 均 < 0.05), SAP + LPS 组上述指标明显升高 (P 均 < 0.05)。与 SAP + LPS 组比较, SAP + huMSCs + LPS 组上述指标明显降低 (P 均 < 0.05), 见图 4。

讨 论

SAP 肝损伤是 SAP 发展过程中的一种严重且致命的并发症。肝损伤会加重胰腺炎的严重程度, 从而延长胰腺炎的病程^[12]。目前为止, SAP 相关肝损伤的病因尚未完全明确, 也缺乏有效的治疗方法。TLR4 是 TLRs 家族的关键成员, 在胰腺组织和肝细胞中普遍表达^[13]。TLR4 的激活可触发转录因子 NF-κB 的激活和核易位, 其中 NF-κBp65 亚基参与 NF-κB 的大部分转录活性, NF-κBp65 亚基从胞质

向细胞核的易位触发了各种促炎细胞因子的转录, 引起炎症因子如 TNFα、IL-1β 和 IL-6 的增加^[14], 这些细胞因子以放大炎症反应的方式再次触发 NF-κB 的激活。TLR4 缺陷小鼠暴露于牛磺胆酸盐后胰腺损伤程度显著降低, 可减少腺泡细胞坏死, 减轻急性胰腺炎的严重程度^[15]。因此, TLR4 可能是干预胰腺炎肝损伤的有效靶点^[16]。

本研究显示模型组大鼠血清淀粉酶、脂肪酶、ALT 和 AST 水平均明显升高, 胰腺和肝脏均出现不同程度的损伤; 肝组织中 TLR4 的表达明显上调, TLR4 驱动的炎症介质包括 NF-κBp65、TNF-α 和 IL-6 水平急剧升高。huMSCs 干预可缓解大鼠胰腺和肝组织的损伤, 降低血清淀粉酶、脂肪酶、ALT、AST、TNF-α 和 IL-6 水平, 降低肝组织中 TLR4、NF-κBp65、TNF-α 和 IL-6 表达。研究将 SAP + TAK-242 组作为阳性对照, 显示 huMSCs 具有与 TAK-242 相

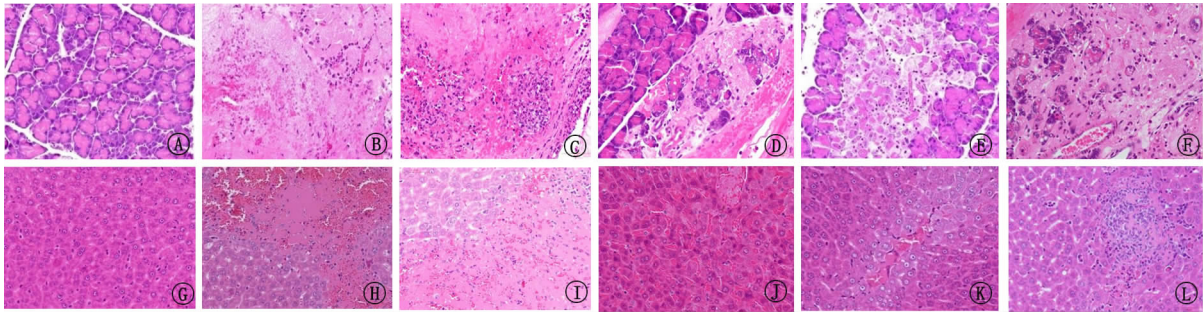


图3 各组大鼠胰腺和肝脏组织病理学改变 (A、B、C、D、E、F) 分别为 Sham 组、模型组、SAP + LPS 组、SAP + TAK-242 组、SAP + huMSCs 组和 SAP + huMSCs + LPS 组的胰腺组织; G、H、I、J、K、L 分别为以上各组的肝脏组织; 200 ×)

表 1 6 组大鼠血清淀粉酶、脂肪酶、肝功能及炎症指标的变化 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	淀粉酶 (U/dL)	脂肪酶 (U/L)	ALT(U/L)	AST (U/L)	TNF-α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
Sham	406.84 ± 54.14	18.60 ± 3.64	11.60 ± 4.90	38.08 ± 12.37	46.62 ± 6.21	42.45 ± 8.76
SAP	1338.32 ± 152.07 [#]	218.24 ± 43.05 [#]	47.23 ± 4.93 [#]	87.38 ± 16.40 [#]	90.68 ± 12.22 [#]	210.23 ± 20.87 [#]
SAP + LPS	1516.03 ± 95.99 [*]	269.20 ± 29.90 [*]	58.34 ± 10.98 [*]	105.39 ± 16.11 [*]	105.14 ± 16.49 [*]	244.52 ± 13.71 [*]
SAP + TAK-242	921.82 ± 75.65 [*]	123.83 ± 14.69 [*]	25.92 ± 4.88 [*]	63.09 ± 11.85 [*]	75.72 ± 9.97 [*]	93.99 ± 11.22 [*]
SAP + huMSC	743.33 ± 87.06 ^{* &}	137.13 ± 30.08 [*]	30.93 ± 4.63 [*]	64.35 ± 16.87 [*]	74.58 ± 12.62 [*]	116.12 ± 26.14 ^{* &}
SAP + huMSC + LPS	876.76 ± 132.91 ^{* \$}	166.64 ± 13.53 ^{* \$}	39.97 ± 6.42 ^{\$}	80.49 ± 9.74 ^{\$}	80.66 ± 12.02 ^{\$}	151.10 ± 20.20 ^{* \$}

注: 与 Sham 组比较, [#] $P < 0.05$; 与 SAP 组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与 SAP + TAK-242 组比较, [&] $P < 0.05$; 与 SAP + LPS 组比较, ^{\$} $P < 0.05$

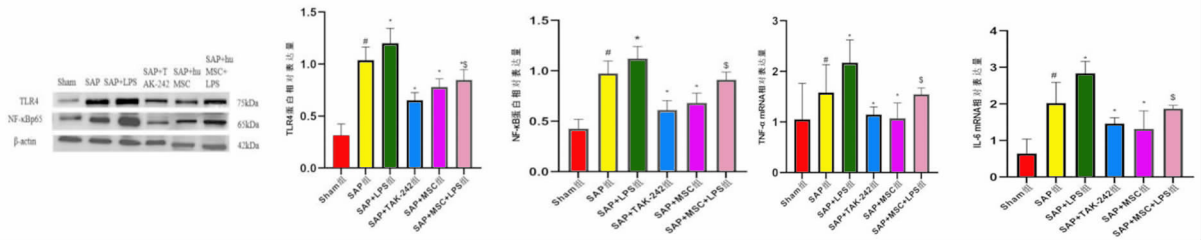


图4 6 组肝组织 TLR4、NF-κBp65 蛋白及 TNF-α、IL-6 mRNA 的表达 (与 Sham 组比较, [#] $P < 0.05$; 与 SAP 组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与 SAP + LPS 组比较, ^{\$} $P < 0.05$)

类似的作用,提示 huMSCs 可能通过抑制 TLR4 的表达来降低炎症反应。研究使用激动剂 LPS 干预作为回复实验,验证了上调 TLR4 的表达对 TLR4/NF- κ B 信号轴的影响,同时研究显示 huMSCs 可抑制 LPS 引起的 TLR4 特异性高表达,并抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,这证实了 TLR4 是 huMSCs 缓解急性胰腺炎肝损伤的关键靶点之一。因此,抑制 TLR4/NF- κ Bp65 通路可能是 huMSCs 减轻大鼠 SAP 相关肝损伤的机制之一。

后续需进一步研究 MSC 在胰腺炎动物模型中的迁移和归巢模式,以及 huMSCs 对胰腺炎相关肝损伤的作用是直接作用还是间接作用,从而为 SAP 患者的治疗提供新思路。

参考文献

- 1 Sellers ZM, Abu-El-Haija M, Husain SZ, et al. New management guidelines for both children and adults with acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(1): 234-235.
- 2 Kwong WT, Ondrejková A, Vege SS. Predictors and outcomes of moderately severe acute pancreatitis - Evidence to reclassify[J]. *Pancreatology*, 2016, 16(6): 940-945.
- 3 Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, et al. Acute pancreatitis: diagnosis and treatment[J]. *Drugs*, 2022, 82(12): 1251-1276.
- 4 Liu W, Du JJ, Li ZH, et al. Liver injury associated with acute pancreatitis: The current status of clinical evaluation and involved mechanisms[J]. *World J Clin Cases* 2021, 9(34): 10418-10429.
- 5 Lai X, Huang S, Lin S, et al. Mesenchymal stromal cells attenuate alveolar type 2 cells senescence through regulating NAMPT-mediated NAD metabolism[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 12.
- 6 Sekuła-Stryjewska M, Noga S, D żwiigońska M, et al. Graphene-based materials enhance cardiomyogenic and angiogenic differentiation capacity of human mesenchymal stem cells in vitro - Focus on cardiac

- tissue regeneration[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 119: 111614.
- 7 Zhou J, Feng X, Zhu J, et al. Mesenchymal stem cell treatment restores liver macrophages homeostasis to alleviate mouse acute liver injury revealed by single-cell analysis[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 179: 106229.
- 8 Usunier B, Brossard C, LHomme B, et al. HGF and TSG-6 released by mesenchymal stem cells attenuate colon radiation-induced fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1790.
- 9 Ahmed SM, Morsi M, Ghoneim NI, et al. Mesenchymal stromal cell therapy for pancreatitis: A systematic review[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 3250864.
- 10 Liu H, Liu S, Song X, et al. Nanoparticle encapsulated CQ/TAM combination harmonizes with MSCs in arresting progression of severity in AP mice through iNOS (IDO) signaling[J]. *Mater Today Bio*, 2022, 14: 100226.
- 11 Yang J, Su J, Xi SS, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells pretreated with Angiotensin-II attenuate pancreas injury of rats with severe acute pancreatitis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109052.
- 12 Li X, Cao Y, Liu Z, et al. The relationship between liver injury and serum levels of reactive protein and procalcitonin in patients with acute pancreatitis[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29(3): 287-289.
- 13 Weng J, Weng J, Xu B, et al. Augmenter of liver regeneration ameliorates ischemia-reperfusion injury in steatotic liver via inhibition of the TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(2): 863.
- 14 Fang S, Wang T, Li Y, et al. Gardenia jasminoides Ellis polysaccharide ameliorates cholestatic liver injury by alleviating gut microbiota dysbiosis and inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 205: 23-36.
- 15 Wu J, Ma X, Chen W, et al. Protective effects of HTD4010, a Reg3 α /PAP-derived peptide, in mouse model of acute pancreatitis via toll-like receptor 4 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(4): 670-677.
- 16 Hu Q, Tao R, Hu X, et al. Effects of piperlongumine on lung injury in severe acute pancreatitis via the TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Eur J Histochem*, 2023, 67(2): 3639.

(2023-09-12 收稿 2024-08-16 修回)

欢迎订阅 2025 年《内科急危重症杂志》

《内科急危重症杂志》于 1995 年由国家科委批准,中华人民共和国教育部主管,华中科技大学同济医学院主办,同济医院承办。1997 年被清华全文期刊数据库收录,2001 年被中国科技信息研究所万方数据库收录,2002 年被列入国家科技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。历年公布的被引用总次数呈逐年上升态势,表明本刊在学术交流中的重要作用。

《内科急危重症杂志》是我国第一个以内科各专科及神经内科、传染科、皮肤科、ICU 等临床急危重症为主要内容的杂志。以广大临床医师及医学院校师生和有关科研人员为主要读者对象。其宗旨和任务是刊载大内科范围急危重症医学领域的临床诊治经验总结,以及紧密结合临床的基础研究,国内外重症监护(ICU)新进展等。设有:专家论坛、临床研究、基础研究、诊疗经验、临床病例讨论、个案等栏目。特色是每期邀请国内著名专家就某一专题谈国内外最新诊断治疗指南与临床治疗经验。本刊编辑部从 2014 年 6 月起,开始使用新的投稿采编系统平台。作者、读者可通过网站首页进行投稿和稿件审理状态查询。

《内科急危重症杂志》为双月刊,大 16 开,96 页。国际刊号:ISSN1007-1042,国内统一刊号:CN42-1394/R。每册 12 元,全年 6 期 72 元,热忱欢迎广大医务工作者订阅和积极投稿。

订阅方式:全国各地邮局,邮发代号 38-223。漏订可直接与编辑部联系。

编辑部地址:武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮政编码:430030 电话:027-69378378

E-mail: nkjwzzzz@163.com 网址: http://nkjwzzzz.chmed.net