

SRT2104 通过调控 p53/NF-κB 信号轴改善急性胰腺炎相关急性肺损伤

谈剑 张昭杰 李晶晶 敖丹

南京市溧水区人民医院重症医学科, 江苏南京 211200

摘要 目的:探讨小分子 Sirtuin1 激活剂(SRT2104)改善急性胰腺炎(AP)相关急性肺损伤(ALI)的作用机制。

方法:选取 24 只 BALB/c 小鼠随机分为 3 组:对照组、AP 组和 AP + SRT2104 组,每组 8 只。AP 组和 AP + SRT2104 组通过腹腔注射雨蛙素和脂多糖诱导 AP-ALI 模型,AP + SRT2104 组在 AP 诱导前腹腔注射 SRT2104 (25 mg/kg)。对小鼠模型进行胰腺、肺组织病理学分析,测量血清淀粉酶水平及肺干湿重比。测定小鼠支气管肺泡灌洗液蛋白浓度、伊文思蓝渗出和肺微血管内皮细胞超微结构变化。通过 TUNEL 实验,判断小鼠肺细胞凋亡情况。蛋白免疫印迹法检测小鼠肺组织匀浆细胞中 p53 和 NF-κB、IKBα、PP65 S529、SIRT1 的蛋白水平。将人肺微血管内皮细胞 (HPMECs) 暴露于不同浓度的肿瘤坏死因子-α(TNF-α) 刺激剂下模拟 HPMECs 损伤,通过 CCK8 测定细胞活力,蛋白免疫印迹法检测细胞凋亡蛋白表达。结果:AP + SRT2104 组小鼠的淀粉酶水平、胰腺和肺的组织病理学损伤评分和肺湿/干重比显著低于 AP 组(P 均 < 0.05)。与 AP 组比较,AP + SRT2104 组小鼠的肺泡灌洗液蛋白浓度、伊文思蓝在肺组织中的累积和肺组织中凋亡细胞显著降低(P 均 < 0.05),肺内皮细胞肿胀和损伤部分减轻,并且 p53、NF-κB 蛋白表达显著降低(P 均 < 0.05)。在体外细胞系实验中,SRT2104 处理组 HPMECs 的细胞活力和存活率显著提高($P < 0.05$)。结论:SRT2104 可能通过抑制 p53/NF-κB 信号通路防止细胞凋亡,从而减弱 AP 诱导的 ALI 反应。

关键词 SRT2104; p53/NF-κB; 急性胰腺炎; 急性肺损伤

中图分类号 R576

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20250115

SRT2104 improves acute lung injury associated with acute pancreatitis by regulating the p53/NF-κB signaling axis

TAN Jian, ZHANG Zhao-jie, LI Jing-jing, AO Dan. Department of Intensive Care Medicine, Lishui District People's Hospital, Jiangsu Nanjing, 211200, China

Corresponding author: TAN Jian, E-mail: yxh998988@163.com

Abstract Object: To investigate the mechanism of SRT2104 in ameliorating acute lung injury (ALI) associated with acute pancreatitis (AP). Methods: BALB/c mice were randomly divided into three experimental groups: control group, AP group, and AP + SRT2104 group, with 8 mice in each group. AP group and AP + SRT2104 group were induced with AP-ALI model by intraperitoneal injection of cerulein and lipopolysaccharide. In the AP + SRT2104 group, SRT2104 (25 mg/kg) was injected intraperitoneally before AP induction. The pathological changes in pancreatic and lung tissue were examined, serum amylase levels were determined, and lung wet-to-dry weight ratio were analyzed to assess the extent of AP-ALI damage in mouse models. Bronchoalveolar lavage fluid protein concentration, Evans blue extravasation, and changes in lung microvascular endothelial cell ultrastructure were measured to determine lung microvascular permeability. TUNEL assay was performed to assess lung cell apoptosis. Western blotting was used to measure the protein levels of p53, NF-κB, p53, IKBα, PP65 S529 and SIRT1 in mouse lung tissue homogenates to further evaluate the potential mechanisms of SRT2104 protection. *In vitro* cell experiments, human pulmonary microvascular endothelial cells (HPMECs) were exposed to different concentrations of TNF-α to simulate HPMECs injury, and cell viability was determined by CCK8 assay with or without SRT2104 treatment, and Western blotting was performed to detect cell apoptosis and protein expression. Results: The levels of amylase, pancreatic and lung tissue pathology scores, and lung wet-to-dry weight ratio in the AP + SRT2104 group were significantly lower than in the AP group ($P < 0.05$). Compared with the AP group, the protein concentration in bronchoalveolar lavage fluid, accumulation of Evans blue in lung tissue, and apoptosis cells in lung tissue were significantly reduced in the AP + SRT2104 group ($P < 0.05$), and endothelial cell swelling and damage were alleviated, and the protein expression of p53/NF-κB was significantly decreased ($P < 0.05$). In the *in vitro* cell experiments, compared with the TNF-α-stimulated group without SRT2104 treatment, the cell viability and survival rate of HPMECs in the SRT2104-treated group were significantly increased ($P < 0.05$). Conclusion: SRT2104 may attenuate AP-induced ALI by inhibiting p53/NF-κB signaling pathway activation to prevent cell apoptosis.

Key words SRT2104; p53/NF-κB; Acute pancreatitis; Acute lung injury

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种临床变异广泛的炎症性疾病,可引起全身炎症反应综合征、远处器官损害和多器官功能障碍综合征^[1]。10%~25%的AP患者发生急性肺损伤(acute lung injury, ALI),死亡率高达40%~50%^[2]。ALI的特点是肺泡毛细血管屏障破坏,内皮和上皮通透性增加,肺顺应性降低导致气体交换受限^[3,4]。血液和组织间隙之间的肺微血管内皮细胞(pulmonary microvascular endothelial cells, PMVECs)是炎症的主要靶点之一^[5]。Sirtuin1(SIRT1)是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的Ⅲ类组蛋白脱乙酰酶,其参与许多病理生理过程,包括抗炎、DNA损伤修复、凋亡抑制、氧化应激抵抗和细胞寿命延长^[4]。研究表明激活SIRT1可保护肺损伤^[5,6]。SIRT1基因敲除导致炎症细胞因子释放增加,而SIRT1激活抑制这些细胞因子的产生^[7]。本研究分析小分子Sirtuin1激活剂(SRT2104)是否可以减轻小鼠AP诱导的ALI,探讨SRT2104对人肺微血管内皮细胞(human pulmonary microvascular endothelial cells, HPMECs)影响的潜在机制。

材料与方法

1. 试剂与仪器:6周龄BALB/c小鼠,体重20~25 g,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司(SCXK沪2018-0016)。SRT2104(纯度≥99%)、RIPA缓冲液购自上海碧云天生物技术有限公司。雨蛙素(CAE)购自美国MedChemexpress公司。脂多糖(LPS,来自大肠杆菌O127:B8的脂多糖)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)刺激剂、伊文思蓝溶液、Epon 812购自美国Sigma公司。原位细胞死亡检测试剂盒购自瑞士Roche公司。聚偏二氟乙烯(PVDF)膜购自美国Millipore公司。兔抗BAX多克隆抗体(2772T)、兔抗BCL-2多克隆抗体(3498S)购自美国Cell Signaling Technology公司;兔抗Cleaved-Caspase-3多克隆抗体(ab2302)、兔抗p53单克隆抗体(ab32509)、兔抗NF- κ B(ab220803)、兔抗IKB α (ab32518)、兔抗Phospho-P65 S529(ab109458)、兔抗SIRT1单克隆抗体(ab110304)和兔抗GAPDH单克隆抗体(ab9485)购自英国Abcam公司。胎牛血清、1%青霉素-链霉素和ECM培养基购自美国Gibco公司。小鼠血清淀粉酶活性酶联免疫吸附试剂盒购自英国Abcam公司。BCA试剂盒购自美国Thermo公司。CCK8试剂购自日本Dojindo公司。所有其他试剂均为分析级。

HPMECs细胞购自中国科学院生物化学与细胞生物学研究所,将细胞维持在含有10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素的ECM培养基中培养。当细胞达到80%~90%融合时,以1:2~3消化细胞进行传代培养和随后的实验处理。

超薄切片机购自德国Leica公司。JEM-1230透射电子显微镜购自日本JEOL公司。ELISA读数器购自瑞士Tecan公司。

2. 动物分组:将小鼠随机分为3组:对照组、AP组和AP+SRT2104组,每组8只。AP组和AP+SRT2104组通过腹腔注射CAE+LPS诱导AP模型^[8]。具体操作为:小鼠腹腔注射CAE,每次50 μ g/kg,间隔1 h注射1次,共7次。注射完CAE后立即腹腔注射LPS,剂量为10 mg/kg。AP+SRT2104组小鼠在AP造模前腹腔注射SRT2104,剂量为25 mg/kg。对照组注射相同剂量的生理盐水。所有小鼠在最后1次腹腔注射后24 h处死。

3. 血清淀粉酶水平和支气管肺泡灌洗液蛋白浓度测定:采用酶联免疫吸附法检测3组小鼠血清淀粉酶水平。使用BCA试剂盒测定各组小鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)中蛋白浓度。

4. 肺干湿重比(W/D):小鼠右肺切除后,在电子天平上称重,记录为湿重(W);之后在70℃的烘箱中连续干燥72 h,直至达到恒重并重新称重,记录干重(D),计算肺W/D。

5. 组织病理学检查和末端脱氧核苷酸转移酶介导的dUTP缺口末端标记(TUNEL)染色:收集小鼠胰腺和肺组织。样品用4%多聚甲醛溶液固定,石蜡包埋,切成5 μ m切片,HE染色。由2名病理科医师对胰腺和肺组织的水肿、炎症浸润、出血和坏死情况进行评分,每个指标1~4分,根据4个指标的评分和计算总分,总分范围为0~16分,分数越高组织学损伤越严重^[8]。使用TUNEL法检测细胞凋亡。将2 mm³的外周标本用25 mL/L戊二醛固定2 h,然后用0.1 mol/L磷酸盐缓冲液(pH 7.4)洗涤3次。将样品用10 mL/L四氧化锇固定2 h,脱水包埋在Epon 812中。切片后用乙酸双氧铀和柠檬酸铅染色,并使用JEM-1230透射电子显微镜进行检查。

6. 肺微血管通透性分析:小鼠处死前1 h将10 g/L伊文思蓝溶液(20 mg/kg)注入尾静脉。PBS用于冲洗肺血管系统中剩余的伊文思蓝。完全去除血液后,取出左肺,称重,在甲酰胺中匀浆并在37℃下孵育24 h。最后用分光光度法在620 nm处对上清液进行定量。

7. 细胞活力测定:将大约 15 000 个 HPMECs 接种在 96 孔板中并培养 24 h,当细胞单层达到 70% ~ 80% 汇合时弃去培养基。将 HPMECs 暴露于不同浓度的 TNF- α 刺激剂(含或不含 SRT2104)和 0.2% FBS 培养基 24、48、72 h。然后每孔加入 10 μ L CCK8 试剂,细胞在 37℃ 下再培养 2 h。使用酶联免疫吸附读数器在 450 nm 处检测每个孔的吸光度。

8. 蛋白质提取及蛋白质印迹分析:使用 RIPA 缓冲液提取细胞总蛋白及小鼠肺组织匀浆。根据目标蛋白质的分子量,通过 SDS-PAGE 分离等量的蛋白质,然后转移到 PVDF 膜上。将膜与兔抗 BAX 多克隆抗体(1:1 000)、兔抗 BCL-2 多克隆抗体(1:500)、兔抗 Cleaved-Caspase-3 多克隆抗体(1:1 000)、小鼠抗 p38 单克隆抗体(1:800)、小鼠抗 NF- κ B 单克隆抗体(1:800)或小鼠抗 GAPDH 单克隆抗体(1:1 000)在 4℃ 下孵育过夜。然后与适当的二级抗体在室温下孵育 1 h。使用 ECL 发光试剂进行检测。蛋白质水平表示为目标信号与 GAPDH 信号的相对比率。

9. 统计学分析:使用 SPSS 27.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单向偏差分析,然后进行多组比较的 Dunnett 检验或最小显著性差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. SRT2104 给药对胰腺和肺的组织病理学损伤、淀粉酶水平以及肺的湿/干重比影响:胰腺组织病理学显示,对照组没有明显的病理变化。AP 组有明显的腺泡水肿和炎症细胞浸润。AP + SRT2104 组胰腺组织病理学变化较 AP 组减轻,见图 1(A)。肺组织病理学显示,与对照组比较,AP 组肺组织间质性毛细血管扩张,中性粒细胞浸润,水肿引起肺泡壁广泛增厚,肺泡严重出血。AP + SRT2104 组肺泡轻度出血和水肿,见图 1(B)。

与对照组比较,AP 组淀粉酶水平、胰腺和肺的组织病理学损伤评分和肺 W/D 显著增加(P 均 < 0.01);AP + SRT2104 组低于 AP 组($P < 0.05$),见表 1。

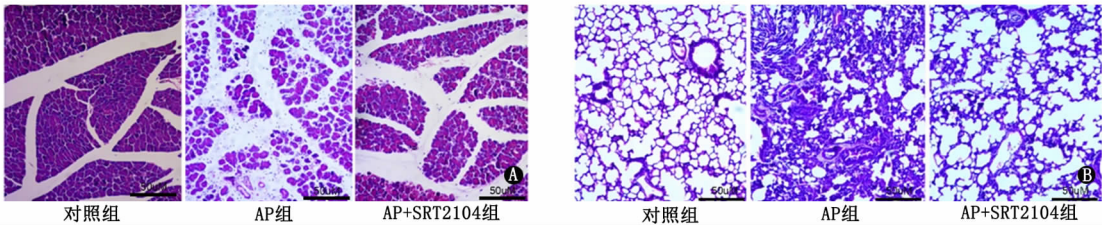


图 1 建模后 24 h 后 3 组胰腺和肺的组织病理表现(HE 染色,100 $\times$;A:胰腺,B:肺)

表 1 3 组胰腺和肺的损伤情况($\bar{x} \pm s$)

组别	数量 (只)	胰腺		肺	
		淀粉酶水平(U/L)	病理学评分(分)	湿/干重比(%)	病理学评分(分)
对照组	8	2176.67 $\pm$ 98.66	0.52 $\pm$ 0.37	0.69 $\pm$ 0.18	0.34 $\pm$ 0.17
AP 组	8	9668.00 $\pm$ 2070.96 **	9.38 $\pm$ 1.32 **	2.55 $\pm$ 0.55 **	11.27 $\pm$ 1.19 **
AP + SRT2104 组	8	6152.5 $\pm$ 1204.55 #	6.72 $\pm$ 0.89 #	1.49 $\pm$ 0.33 #	5.98 $\pm$ 0.96 ##

注:与对照组比较,** $P < 0.01$;与 AP 组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$

2. SRT2104 对毛细血管损伤的保护作用:与对照组比较,AP 组小鼠的肺泡灌洗液蛋白浓度和伊文思蓝在肺组织中的累积均显著增加;与 AP 组比较,AP + SRT2104 组显著降低,见图 2、3。利用透射电子显微镜观察内皮的微观结构和完整性,见图 4。对照组的肺组织显示完整的毛细血管基底膜、致密的内皮细胞-细胞连接和细胞间连续清晰的轮廓。AP 组可见毛细血管内皮溶解和破裂,并观察到厚度不规则的低电子密度云,表明基底膜水肿、空泡化增加、细胞连接疏松、细胞器肿胀和核变性。与 AP 组比较,AP +

SRT2104 组小鼠的肺内皮细胞肿胀和损伤情况减轻。

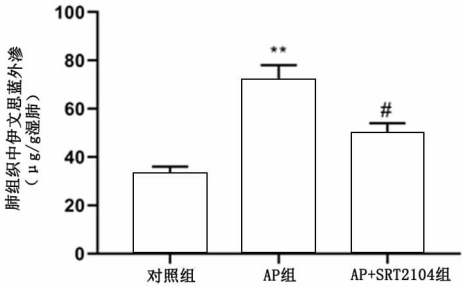


图 2 3 组肺组织伊文思蓝外渗(与对照组比较,** $P < 0.01$;与 AP 组比较,# $P < 0.05$)

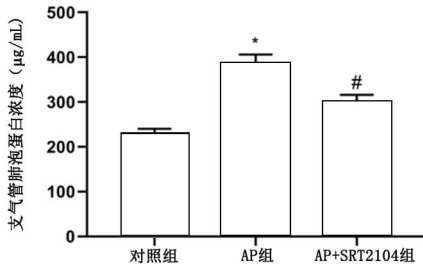


图3 3组支气管肺泡蛋白浓度(与对照组比较,* $P < 0.05$;与AP组比较,# $P < 0.05$)

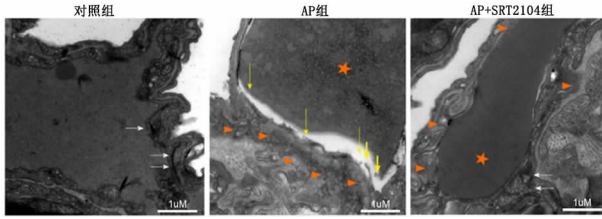


图4 肺微血管内皮细胞电镜照片(4000 $\times$;白色箭头示致密的内皮细胞-细胞连接;黄色箭头示低电子密度云,厚度不规则,表示基底膜水肿;橙色三角形示毛细血管内皮溶解、破裂和碎片;橙色五角星示红细胞)

3. SRT2104 对肺组织细胞凋亡的影响:与对照组比较,AP 组的阳性染色细胞数显著增加($P < 0.05$)。用 SRT2104 处理后的 AP 小鼠显著减少了阳性染色细胞数量,与对照组比较,AP 组显著升高;与 AP 组比较,AP + SRT2104 组显著下降(P 均 < 0.05),见图 5 ①。蛋白质印迹法 BAX、BCL-2 和 Cleaved-Caspase-3 蛋白表达显示,与对照组比较,AP 组 BAX、cleaved-caspase3 表达升高,Bcl2 表达降低,与 AP 组比较,AP + SRT2104 组 BAX、cleaved-caspase3 表达降低,Bcl2 表达升高,见图 5 ②。与 TNF- α 刺激剂(50 ng/mL)一起孵育可明显诱导 HPMECs 死亡,见图 6。在 24、48、72 h 后,与 TNF- α 刺激组比较,当 SRT2104 的浓度达到 50 ng/mL 时,HPMECs 的存活率显著上升,见图 7。与对照组比较,TNF- α 刺激剂促进了 HPMECs 中 BAX、Cleaved-Caspase-3 表达并抑制 BCL-2 表达,SRT2104 加入后降低 BAX、Cleaved-Caspase-3 的表达并促进 BCL-2 的表达,见图 8。

4. SRT2104 通过调节 p53/NF- κ B 信号通路参与 ALI:蛋白印迹测定显示,与对照组比较,AP 组的 p53 和 NF- κ B 蛋白水平升高。与 AP 组比较,AP + SRT2104 组 p53 和 NF- κ B 蛋白水平降低,见图 9。体外实验发现 SRT2104 可以调控细胞中 p53 和

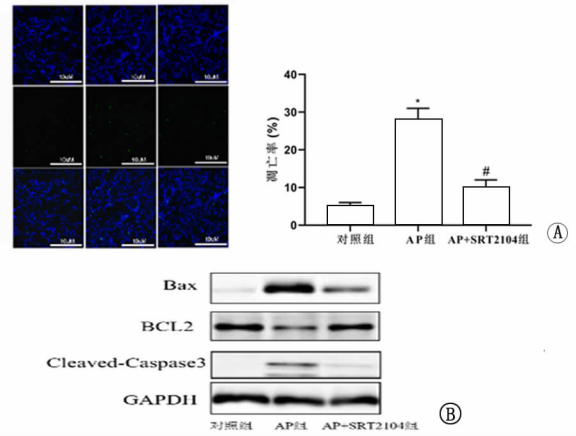


图5 SRT2104 对肺组织细胞凋亡的影响(①为肺切片 dUTP 缺口末端标记图像,200 $\times$,与 AP 组比较,* $P < 0.05$,与 AP 组比较,# $P < 0.05$;②为蛋白质印迹法测量 BAX、BCL-2 和 Cleaved-Caspase-3 蛋白表达)

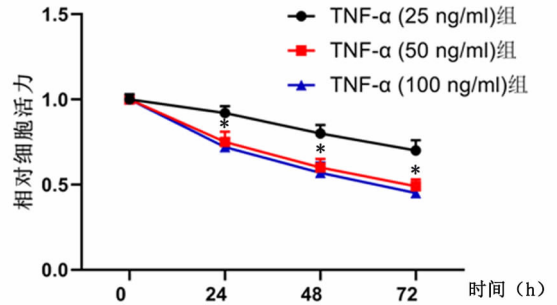


图6 不同浓度 TNF- α 孵育后 HPMECs 活力情况(与 TNF- α 25 ng/mL 组比较,* $P < 0.05$)

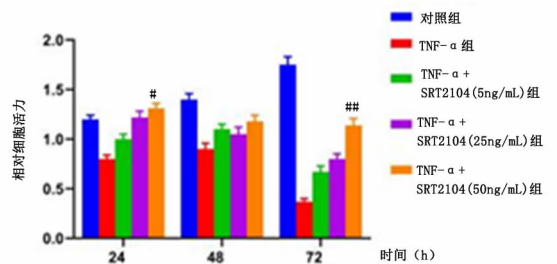


图7 不同浓度的 SRT2104 对 TNF- α 孵育后 HPMECs 活力的影响(与 TNF- α 组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$)

NF- κ B、IKB α 、PP65、SIRT1 蛋白的表达,与 TNF- α 刺激组比较,SRT2104 可以降低 HPMECs 中 p53 和 NF- κ B 蛋白的表达,见图 10。通过使用不同浓度的 SRT2104 预处理,我们可以明显发现 HPMECs 中 p53 和 NF- κ B 蛋白的表达对 SRT2104 处理有剂量依赖作用,见图 11。

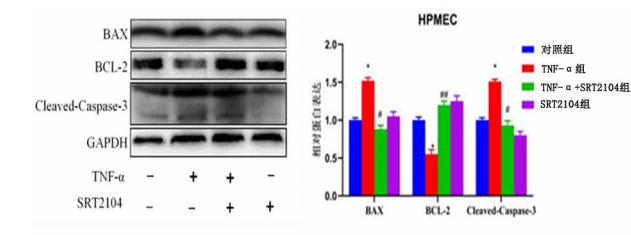


图 8 蛋白印迹法测量 BAX、BCL-2 和 Cleaved-Caspase-3 蛋白表达(与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 TNF- α 组比较, # $P < 0.05$; ## $P < 0.01$)

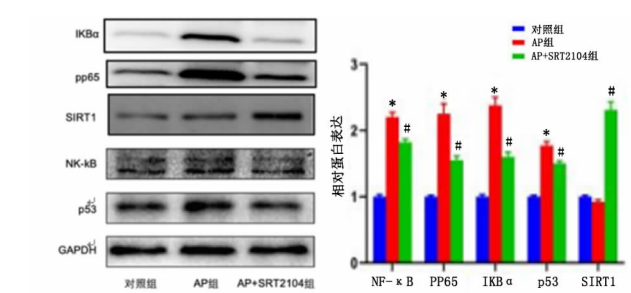


图 9 蛋白印迹法测量 p53、NF- κ B、IKK α 、PP65、SIRT1 蛋白表达(与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 AP 组比较, # $P < 0.05$)

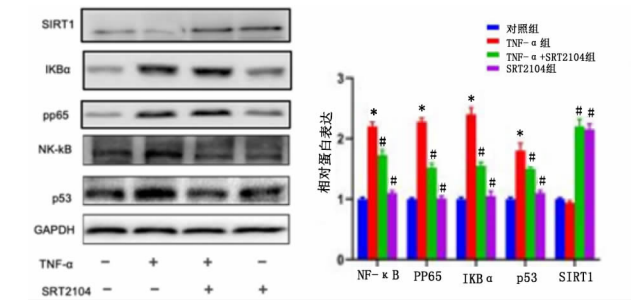


图 10 蛋白印迹法测量 p53、NF- κ B、IKK α 、PP65、SIRT1 蛋白表达(与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 TNF- α 组比较, # $P < 0.05$)

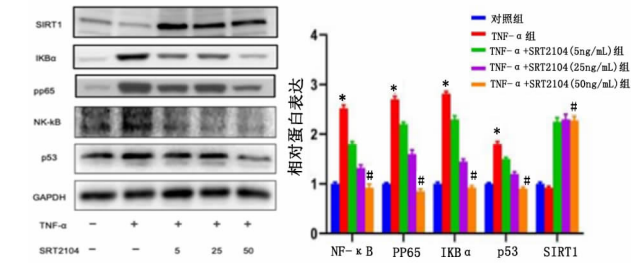


图 11 蛋白印迹法测量 p53、NF- κ B、IKK α 、PP65、SIRT1 蛋白表达(与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 TNF- α 组比较, # $P < 0.05$)

讨论

AP 是一种突然发作的急性炎症过程,能够诱发多器官系统功能障碍。各种炎症介质与 AP 严重程度相关,它们通过正反馈机制诱导自身或其他介质的分泌,导致炎症级联放大^[8,9]。ALI 是 AP 的常见并发症,其典型变化是炎性细胞聚集和浸润,进而引起微血管功能障碍、肺泡毛细血管屏障渗漏和肺泡水肿^[10]。ALI 的特征之一是正常屏障功能紊乱,肺通透性增加,肺泡内积聚富含蛋白质的水肿,肺血管内皮受损^[11]。研究发现 TNF- α 在早期发挥作用,引起内皮细胞的活化和损伤,是 AP-ALI 发展的关键促进剂^[12]。PMVECs 损伤和功能障碍为 ALI 的先决条件^[13]。PMVECs 被激活,参与宿主防御,导致微血管通透性增加和肺功能受损^[14]。有研究表明 ALI 与肺组织中血管内皮通透性增加有关,而通透性和内皮细胞凋亡一直是密不可分的^[15]。细胞凋亡由不同的途径引发。BAX 是一种促凋亡蛋白,通过直接与 BCL-2 结合从细胞内部启动细胞凋亡,从而拮抗 BCL-2 的抗凋亡作用。BAX 经历构象变化并通过促进线粒体释放细胞色素 C 来激活半胱天冬酶。外在途径由死亡受体和配体的结合激活,触发 Caspase-3 的激活。死亡配体由炎症细胞释放,因此推测该途径在 ALI 中起重要作用。研究表明 SIRT1 对肺部炎症和血管通透性均有影响^[16]。上调 SIRT1,可使 SRT2104 降低葡萄球菌肠毒素 B 诱导的肺血管通透性、炎症以及肺部炎症细胞中 NF- κ B 的下调^[17]。RNA 干扰敲低 SIRT1 导致细胞对 LPS 刺激的敏感性增加,并降低 SRT2104 的抗炎作用^[18],SIRT1 与其受体 p53 相互作用以发挥其下游功能^[19~21]。因此可合理假设 SRT2104 可以调节 p53/NF- κ B 信号轴,抑制 AP-ALI 中的细胞凋亡,从而改善急性肺损伤。

本文中 AP 组的血清淀粉酶水平、病理损伤评分和肺湿/干重比较对照组显著增加,毛细血管通透性增加,肺组织细胞凋亡增加。透射电镜证实肺中的毛细血管内皮溶解和破裂。以上情况均在 SRT2104 治疗后改善,相关指标均下降。在体外细胞系实验中,本研究发现 SRT2104 降低 TNF- α 刺激后 HPMECs 细胞的生长抑制和细胞凋亡现象。SRT2104 处理组 BAX 蛋白水平下降,抗凋亡蛋白 BCL-2 水平增加,Caspase-3 的形成和活化减少,细胞凋亡过程被阻断。同时 SRT2104 减少了 TNF- α 刺激引起的 HPMECs 细胞中 p53、NF- κ B、IKK α 、PP65 蛋白高表达。

本研究发现 SRT2104 通过调节 p53/NF- κ B 信号通路参与 AP-ALI 中的内皮屏障破坏和细胞凋亡,通过抑制 p53/NF- κ B 信号轴降低细胞凋亡反应,从而改善 AP-ALI。

参考文献

- 1 Mederos MA, Reber HA, Giris MD. Acute pancreatitis: a review[J]. JAMA, 2021, 325(4): 382-390.
- 2 Gao Z, Sui J, Fan R, et al. Emodin protects against acute pancreatitis-associated lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation via Nrf2/HO-1 signaling[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 1971-1982.
- 3 Xu C, Luo Y, Ntim M, et al. Effect of emodin on long non-coding RNA-mRNA networks in rats with severe acute pancreatitis-induced acute lung injury[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(4): 1851-1866.
- 4 Gardner TB. Acute pancreatitis[J]. Ann Intern Med. 2021; 174(2): ITC17-ITC32.
- 5 Mu S, Liu Y, Jiang J, et al. Unfractionated heparin ameliorates pulmonary microvascular endothelial barrier dysfunction via microtubule stabilization in acute lung injury[J]. Respir Res, 2018, 19(1): 220.
- 6 Fu C, Hao S, Xu X, et al. Activation of SIRT1 ameliorates LPS-induced lung injury in mice via decreasing endothelial tight junction permeability[J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(5): 630-641.
- 7 Liu X, Jin X, Yu D, et al. Suppression of NLRP3 and NF- κ B signaling pathways by α -Cyperone via activating SIRT1 contributes to attenuation of LPS-induced acute lung injury in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 76: 105886.
- 8 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.
- 9 Garg PK, Singh VP. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2019, 156(7): 2008-2023.
- 10 Valverde-López F, Martínez-Cara JG, Redondo-Cerezo E. Acute pancreatitis. Pancreatitis aguda[J]. Med Clin (Barc), 2022, 158(11): 556-563.
- 11 Zhu X, Duan F, Zhang Y, et al. Acadesine alleviates acute pancreatitis-related lung injury by mediating the barrier protective function of pulmonary microvascular endothelial cells[J]. Int Immunopharmacol. 2022; 111: 109165.
- 12 Yu S, Xie J, Xiang Y, et al. Downregulation of TNF- α /TNF-R1 signals by AT-lipoxin A4 may be a significant mechanism of attenuation in SAP-associated lung injury[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 9019404.
- 13 Zhang XX, Wang HY, Yang XF, et al. Alleviation of acute pancreatitis-associated lung injury by inhibiting the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in pulmonary microvascular endothelial cells[J]. World J Gastroenterol. 2021; 27(18): 2141-2159.
- 14 Garg PK, Singh VP. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2019, 156(7): 2008-2023.
- 15 Yang Y, Li L. Depleting microRNA-146a-3p attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via up-regulating SIRT1 and mediating NF- κ B pathway[J]. J Drug Target, 2021, 29(4): 420-429.
- 16 Ren Z, He H, Zuo Z, et al. The role of different SIRT1-mediated signaling pathways in toxic injury[J]. Cell Mol Biol Lett, 2019, 24: 36.
- 17 Chen H, Qi J, Bi Q, et al. Suppression of miR-301a alleviates LPS-induced inflammatory injury in ATDC5 chondrogenic cells by targeting Sirt1[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2017, 10(8): 8991-9000.
- 18 Neamatallah T, El-Shitany NA, Abbas AT, et al. Honey protects against cisplatin-induced hepatic and renal toxicity through inhibition of NF- κ B-mediated COX-2 expression and the oxidative stress dependent BAX/Bcl-2/caspase-3 apoptotic pathway[J]. Food Funct, 2018, 9(7): 3743-3754.
- 19 Qi J, Wang F, Yang P, et al. Mitochondrial fission is required for angiotensin II-induced cardiomyocyte apoptosis mediated by a Sirt1-p53 signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 176.
- 20 Lv C, He Y, Wei M, et al. CTRP3 ameliorates cerulein-induced severe acute pancreatitis in mice via SIRT1/NF- κ B/p53 axis[J]. Biosci Rep, 2020, 40(10): BSR20200092.
- 21 Wu Y, Jin Y, Sun T, et al. p62/SQSTM1 accumulation due to degradation inhibition and transcriptional activation plays a critical role in silica nanoparticle-induced airway inflammation via NF- κ B activation[J]. J Nanobiotechnology, 2020, 18(1): 77.

(2022-03-24 收稿 2024-12-17 修回)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词, 不应一义多词或一词多义。
2. 未经审定公布的词语, 可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。
3. 尚无统一译名的名词术语, 于文内第 1 次出现时注明原词或注释。
4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准, 不得使用商品名。
5. 中药药典未收录者附注拉丁文。
6. 冠以外国人名体的征、病名等人名后不加“氏”或“s”, 如帕金森病; 若为单字名, 则保留“氏”字, 如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl's staining)。
7. 名词术语一般应用全称, 若全称较长且反复使用, 可用缩略语或简称, 第 1 次出现时写出全称, 并加括号写出简称, 后文用简称。已通用的中文简称可用于文题, 但在文内仍应写出全称, 并注简称。
8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准, 外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。
9. 复合名词用半字线连接, 如下丘脑-垂体-肾上腺轴。
10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外, 其余均小写。德文名词首字母大写。