

大黄治疗重症急性胰腺炎的机制与作用研究进展

李鑫, 韩奕, 杜施霖

(复旦大学附属中山医院急诊科, 上海 200032)

急性胰腺炎 (AP) 是临床上常见的急腹症, 有较高的病死率。当胰腺组织在急性炎症的作用下逐步坏死, 通常会发展成重症急性胰腺炎 (SAP)。SAP 患者可能会发生休克、急性呼吸衰竭、肾功能衰竭、多器官功能障碍综合征 (MODS) 甚至死亡^[1]。对 AP 的治疗, 大多数专家认为最常用也是最有效的方法是根据患者的个体情况和疾病的不同阶段来制定不同的治疗方案^[2-3]。SAP 时, 因为涉及全身炎症反应综合征 (SIRS) 和多器官功能衰竭 (MOF), 治疗会非常困难, 导致极高的病死率。研究发现, SAP 是一种炎症疾病, 组织的微循环障碍、白细胞过度活化、炎症介质表达、细胞凋亡和钙超载在 SAP 的发展过程中起重要作用^[4-5]。某些抗炎化合物尤其是中药对 SAP 的良好疗效在临床上得到验证, 有关研究机制不断被阐述^[6], 其中大黄有广泛的药理作用且易于提取, 因此在治疗 SAP 中受到了广泛关注^[7]。

大黄的主要成分是蒽醌衍生物苷类 (大黄酚、大黄素、大黄酸) 和鞣酸等。传统医学认为 AP 发病机制为湿蕴、血瘀、腑闭气滞等, 大黄可以起到攻下泻火、荡涤肠胃、清热解毒的功效。现代药理学研究表明, 大黄可显著改善肠道血流灌注、刺激肠道分泌和杀灭微生物、抑制过度炎症反应及增强肠道蠕动, 起到治疗 SAP 及保护肠道屏障的作用^[8]。一系列研究证实大黄有广泛的生理和药理活性, 包括抗炎、抗氧化、抗癌和抗凝的作用^[9-13]。

1 大黄对炎症介质的产生和释放有抑制作用

大量研究表明, 大黄在急、慢性炎症中都具有一定的抗炎作用^[8, 14]。活化的核转录因子- κ B (NF- κ B) 和活化蛋白-1 (AP-1) 同样都是具有多重功能的核转录因子, 可以诱导细胞因子、黏附分子和趋化因子的转录, 在炎症反应中起重要作用。大黄可以通过抑制 NF- κ B 和 AP-1 的活化来抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血小板-单核细胞聚集体 (PMA) 和过氧化氢 (H_2O_2) 的转录, 这种抗炎效果可能是通过抑制 NF- κ B 和 AP-1 的活化和相关的激酶而起作用。刘瑞林等^[7]研究发现, 大黄能显著降低 SAP 大鼠血清淀粉酶、TNF- α 、白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 同时抑制胰、肺组织中 NF- κ B 的活化。另一项研究发现, 大黄可以通过抑制 AP-1 信号转导通路来调控 TNF- α 诱导基质金属蛋白酶-1 (MMP-1) 的表达^[15]。

抑制炎症介质的产生和释放在 SAP 的治疗中起重要作用。研究表明, 在 AP 时胰腺组织和其他器官组织损伤的发生发展中, TNF- α 是最早出现的^[16]; 在炎症反应中, TNF- α 发挥了“扳机样”作用, 可引发 IL-1、IL-6、IL-8 等细胞因子“瀑布”样释放和基因表达, 直接或间接损伤组织

细胞^[17]。活化磷脂酶 A_2 (PLA $_2$) 使花生四烯酸分解产生血小板活化因子、白细胞三烯、血栓素 A_2 (TXA $_2$) 等多种炎症介质, 加剧炎症反应和微循环障碍^[18]。此外, 炎症介质的级联效应是造成轻症胰腺炎发展成 SIRS 和 MOF 的主要原因^[19]。因此, 抑制炎症介质的产生和拮抗这些分子功能的治疗方法可能改善 SAP 的预后。

Li 等^[20]用大黄、丹参治疗 SAP 模型大鼠的研究发现, 在 SAP 的早期, 巨噬细胞中 NF- κ B 的活化释放了大量的 TNF- α 、IL-1 和一氧化氮 (NO); 治疗组肝、胰组织的 TNF- α mRNA 表达下降, IL-10 mRNA 升高, 提示大黄、丹参能够通过下调炎症相关基因的表达从而减少体内炎症细胞因子的过度释放, 达到保护胰腺的作用, 其机制可能是大黄能够有效抑制 NF- κ B 的活化, 从而抑制 TNF- α 、IL-1 和 NO 的产生与释放。

总之, 降低炎症介质的表达可以减轻胰腺组织的损伤和抑制 SIRS, 从而减轻其他器官的损伤和 MOF。大黄可以通过抑制 NF- κ B 的活化, 降低多种炎症介质如 TNF、IL-6、IL-8 和 NO 的产生与释放, 从而直接或间接的减轻胰腺损伤。同时, 其他器官中炎症介质的减少可以终止 SAP 引起的 SIRS 全过程。

2 诱导胰腺腺泡细胞的凋亡

多数 SAP 导致的死亡是由于 MOF, 包括肝脏和肾脏功能衰竭。这种类型的器官功能衰竭可以归因于凋亡。凋亡是通过两种途径发生的: 死亡受体通路和线粒体通路。SAP 导致的凋亡是通过线粒体途径。SAP 中早期细胞色素 C 的释放证实了这一点^[21]。我们知道, Bcl-2 能够清除活性氧 (ROS) 和防止细胞内质网中 Ca^{2+} 的释放, 从而抑制线粒体细胞色素 C 的释放。

细胞凋亡是维持内环境稳定的一种基本生理学机制。器官生理学功能的维持依赖于细胞增殖和细胞凋亡之间的平衡。过度的细胞凋亡可能会导致器官功能障碍。一项研究证实, SAP 中细胞凋亡在胰腺以外的器官中普遍存在, 器官损伤与凋亡的程度是相关的^[22]。还有研究表明, SAP 模型大鼠中, 凋亡调控基因 Bax、Fas 和 FasL 等在肺、肝脏和小肠中显著上调, 可以观察到明显的器官组织损伤^[23]。器官组织损伤范围与凋亡控制基因的表达水平相关。此外, 线粒体在细胞凋亡中也起着重要的作用。细胞凋亡的前体细胞色素 C 是通过线粒体细胞膜中的转运通道释放到胞质中, 之后活化天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 (caspase) 导致细胞凋亡。凋亡调控基因 Bcl-2 能够直接或间接地防止 Bax 诱导的线粒体转运通道开放^[24]。实验证实 SAP 中大黄是通过上调 Bcl-2 的表达和下调 Bax、caspase 和细胞色素 C 的水平来减轻胰腺以外的器官损伤^[25-26]。

诱导胰腺腺泡细胞凋亡可从一定程度上减少因坏死而

大量释放的胰酶和 TNF- α 等细胞因子,减轻 AP 的严重程度,进而阻止其向 SAP 的发展,是一种理想的保护机制^[27-28]。过度的细胞凋亡也是一种损伤,其作为胰腺炎病理生理机制中的一个环节,也可使病情恶化,大黄可抑制胰酶及炎症介质的释放,诱导受损的腺泡细胞不可逆凋亡。

3 促进胰腺细胞再生

动物实验发现,大黄通过诱导转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 的基因表达,增加胰腺组织 DNA 合成及蛋白含量,参与胰腺细胞的修复和重构,在一定程度上延缓了 AP 向 SAP 的发展。因此,若能有效诱导胰腺细胞再生,调动静止细胞的复制潜能,又将成为 SAP 治疗的新突破。

4 改善胰腺微循环

SAP 中微循环障碍通常涉及血管收缩、局部缺血、血管通透性增加、缺血/再灌注、白细胞黏附、血流动力学改变和淋巴回流障碍等变化^[29],改善微循环障碍在 SAP 的治疗中起关键作用。胰腺酶的活化造成 SAP 大鼠的血流动力学改变非常显著,增加毛细血管通透性,使血浆样液体从血液循环中渗出进入腹腔和组织间隙^[30-31]。从破碎的红细胞中释放的二磷酸腺苷 (ADP) 等组织因子可以激活凝血系统,导致弥散性血管内凝血 (DIC)。由于有效血容量减少和微循环灌注不足,导致毛细血管充血和微血栓形成,可能是导致进行性胰腺坏死和 MOF 的主要原因之一。因此,需要考虑改善胰腺和其他器官微循环的治疗策略。另外,SAP 时损伤的胰腺内皮细胞释放内皮素-1 (ET-1) 是导致 AP 微循环障碍的重要因素。而传统中药能有效改善胰腺缺血、缺氧的情况,以活血化瘀类中药药物为著。研究发现大黄能够抑制白细胞的聚集并降低其与血管内皮的黏附性,抑制炎症反应活化,减少膜 PLA₂ 的激活,通过改善胰腺微循环从而有效的保护胰腺组织^[32]。

5 减轻氧自由基的损伤

AP 的发生与谷胱甘肽的缺乏和氧自由基的参与有关,Wisner 等^[33]发现氧自由基在雨蛙肽诱导的大鼠 AP 中起重要作用。正常情况下体内存在的氧自由基清除系统不至于达到损伤组织的程度。然而,当体内氧自由基生成过多超过了机体清除的能力,会造成组织损伤。还有研究表明,氧自由基可以损伤蛋白质、核酸、脂质和多糖之类的大分子物质,从而增加胰腺组织的血管通透性,造成胰腺水肿、出血、变性和坏死^[34]。此外,氧自由基可以降低细胞膜的稳定性,导致胰腺腺泡细胞中溶酶体胰酶的释放和活化。PLA 可以被氧自由基激活,降解胰腺细胞膜中的卵磷脂,造成胰腺组织进一步的损伤^[35]。与此同时,SAP 过程中释放许多氧自由基,是引起 MOF 的重要因子^[36]。

作为抗氧化酶和脂质过氧化物,超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA) 的浓度可以反映出组织中氧自由基的水平。研究证实大黄可以保护氧自由基造成的细胞膜脂质过氧化,从而减轻 SAP 中胰腺病理损伤。此外,大黄可以增加器官中 SOD 的活性,降低 MDA 的活性,从而减少氧自由基的产生和减轻 SAP 中多器官的损伤^[37-38]。

6 保护肠黏膜屏障,抑制肠道细菌移位

AP 时肠道处于应激状态,而低灌注引起肠黏膜缺血、缺氧,产生大量氧自由基及各种炎症因子(如 TNF- α 、PLA₂、

NO 等),导致肠黏膜结构破坏、细胞代谢障碍、再生终止、黏膜萎缩、绒毛坏死,最终造成肠黏膜不可逆的损伤^[39-40];同时肠道菌群移位至腹腔和胰腺,而 SAP 时细菌移位更加显著^[41]。相关动物实验研究发现,早期经空肠输注大黄煎液可减少细菌的移位,有助于保护肠道屏障功能^[42]。

7 大黄对钙超载的影响

在正常生理状态下, Ca²⁺ 保持稳定状态,然而在病理状态下,一些因子能够影响细胞内钙调节,造成细胞内钙增加导致钙超载。在 SAP 中,除微循环障碍以外,氧自由基和炎症因子的产生同样增加,细胞内 Ca²⁺ 的浓度也可以增加。研究指出钙超载不仅是 SAP 的病因之一,同时通过影响其他器官导致疾病程度加重^[43]。细胞膜和内质网/肌浆网 (ER/SR) 膜的完整性在细胞内钙调节中是非常重要的。细胞膜中 Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶的活性和 ER/SR 膜中 Ca²⁺-ATP 酶的活性同样与钙调节有关^[44]。

细胞内 Ca²⁺ 的浓度调节依赖于以下因子:细胞膜和 ER/SR 膜的结构完整性;细胞膜中 Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶的活性;ER/SR 中 Na⁺-Ca²⁺ 交换通道和 Ca²⁺-ATP 酶的活性。在 SAP 中, Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶和 Ca²⁺-ATP 酶的活性降低,与此同时 PLA₂ 的活性增加,造成恶性循环,导致细胞内 Ca²⁺ 浓度调节异常,造成胰腺细胞的严重损伤^[45-47]。

大黄类似于钙离子拮抗剂的作用,能抑制神经元突触后神经递质神经鞘氨醇 (SP) 的分泌释放,稳定 TXA₂/前列环素 (PGI₂) 而改善胰腺微循环,同时防止磷脂降解过快,从而稳定线粒体和溶酶体膜,减少胰淀粉酶的分泌,减轻 SAP 大鼠胰腺组织的“自身消化”损伤。

8 总结

AP 是一种常见的急腹症,根据疾病的严重程度可以分为轻症 AP 和 SAP。在 80% 的 AP 患者中同样存在轻微的器官功能障碍。越来越多的数据证实,大黄对 SAP 具有积极的治疗效果^[12,15-26,32,38]。首先,大黄可以减轻 SAP 引起的胰腺和其他器官的病理损伤,增加 SAP 患者的存活率。其次,大黄可以抑制 NF- κ B 活化,调控炎症因子产生,最终改善胰腺损伤和 SIRS 的进展。此外,大黄可以改善血流动力学异常,而且可以通过调控 Bax、caspase-3 和 Bcl-2 的水平来减少胰腺和其他器官的细胞凋亡,减轻器官病理损伤。最后,大黄可以调控细胞的 Ca²⁺ 浓度,减轻钙超载引起的组织损伤。因此,大黄可以通过减少炎症因子释放、改善微循环、调控细胞凋亡和阻止钙超载来抑制 SAP 的产生和进展。虽然目前中药治疗 SAP 仍缺少证据级别更高的循证医学依据,其在临床应用中的实际疗效尚有待进一步研究证实,然而通过对大黄治疗 SAP 机制的综述,有理由相信大黄对 SAP 防治的前景可观,能改善 SAP 患者的预后。

参考文献

- [1] Algül H, Schmid RM. Acute pancreatitis: etiology, diagnosis and therapy [J]. Med Monatsschr Pharm, 2009, 32 (7): 242-247.
- [2] Bradley EL 3rd, Dexter ND. Management of severe acute pancreatitis: a surgical odyssey [J]. Ann Surg, 2010, 251 (1): 6-17.
- [3] 刘宝,潘爱军,周树生,等.重症急性胰腺炎的早期个体化综合治疗——附 110 例分析[J].中国危重病急救医学,2006,18 (3): 169-171.
- [4] Zhang XP, Li ZJ, Zhang J. Inflammatory mediators and

- microcirculatory disturbance in acute pancreatitis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009, 8 (4): 351-357.
- [5] Pandol SJ. Acute pancreatitis [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2006, 22 (5): 481-486.
- [6] 叶蔚, 李钢, 王小奇, 等. 攻下清热活血中药对重症胰腺炎大鼠胰腺肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-1 β 基因表达的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14 (1): 43-46.
- [7] 刘瑞林, 刘牧林, 马良龙. 大黄素对重症胰腺炎大鼠核转录因子- κ B 表达变化的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2005, 12 (4): 230-232.
- [8] 王晓锋, 沈耀亮, 郑峰, 等. 大黄联合谷氨酰胺对大鼠肠黏膜屏障损伤后修复的实验研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20 (6): 341-344.
- [9] 路小光, 战丽彬, 刘伟光, 等. 大黄附子汤对重症急性胰腺炎肺损伤大鼠肺组织 Toll 样受体 4/ 核转录因子 - κ B 的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16 (1): 14-17.
- [10] 潘永, 张斌, 马明远, 等. 大黄通腑法对严重肺挫伤患者炎症指标及肺水代谢的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20 (1): 24-26.
- [11] Ding Y, Zhao L, Mei H, et al. Exploration of Emodin to treat alpha-naphthylisothiocyanate-induced cholestatic hepatitis via anti-inflammatory pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 590 (1-3): 377-386.
- [12] 杨正安, 刘敏龙. 大黄对重症急性胰腺炎患者凝血功能的影响 [J]. *现代中医药*, 2009, 29 (1): 13-14.
- [13] 宋瑞霞, 董晨明, 张红松, 等. 复方大黄制剂治疗高原急性呼吸窘迫综合征的研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24 (7): 434-435.
- [14] 吴艳霞, 付雷, 黄浩. 大黄素对心肌梗死后小鼠心肌组织 TNF- α 、IL-10 基因表达和 NF- κ B 活性的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2010, 15 (3): 287-291.
- [15] Lee J, Jung E, Lee J, et al. Emodin inhibits TNF alpha-induced MMP-1 expression through suppression of activator protein-1 (AP-1) [J]. *Life Sci*, 2006, 79 (26): 2480-2485.
- [16] Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence [J]. *Shock*, 2007, 28 (2): 130-140.
- [17] Bhatia M. Inflammatory response on the pancreatic acinar cell injury [J]. *Scand J Surg*, 2005, 94 (2): 97-102.
- [18] Sendur R, Pawlik WW. Vascular factors in the mechanism of acute pancreatitis [J]. *Przegl Lek*, 1996, 53 (1): 41-45.
- [19] Hirota M, Nozawa F, Okabe A, et al. Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2000, 21 (2): 141-146.
- [20] Li HL, Chen HL, Li H, et al. Regulatory effects of emodin on NF-kappaB activation and inflammatory cytokine expression in RAW 264.7 macrophages [J]. *Int J Mol Med*, 2005, 16 (1): 41-47.
- [21] Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, et al. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? [J]. *Int J Pancreatol*, 2000, 28 (2): 91-95.
- [22] Takeyama Y. Significance of apoptotic cell death in systemic complications with severe acute pancreatitis [J]. *J Gastroenterol*, 2005, 40 (1): 1-10.
- [23] 倪银, 吴建胜, 方佩佩, 等. 重症急性胰腺炎大鼠肝损伤机制及褪黑素保护 [J]. *中华医学杂志*, 2008, 88 (40): 2867-2871.
- [24] Xia T, Jiang C, Li L, et al. A study on permeability transition pore opening and cytochrome c release from mitochondria, induced by caspase-3 in vitro [J]. *FEBS Lett*, 2002, 510 (1-2): 62-66.
- [25] 潘亮, 袁耀宗, 章永平, 等. 大黄素诱导急性胰腺炎胰腺细胞凋亡机制的实验研究 [J]. *胰腺病学*, 2002, 2 (4): 214-217.
- [26] 察雪湘, 周黎明, 万莉红, 等. 大黄素对重症急性胰腺炎大鼠肺半胱氨酸蛋白酶-1 的影响 [J]. *四川生理科学杂志*, 2006, 28 (3): 105-107.
- [27] Kaiser AM, Saluja AK, Lu L, et al. Effects of cycloheximide on pancreatic endonuclease activity, apoptosis, and severity of acute pancreatitis [J]. *Am J Physiol*, 1996, 271 (3 Pt 1): C982-993.
- [28] Hahm KB, Kim JH, You BM, et al. Induction of apoptosis with an extract of *Artemisia asiatica* attenuates the severity of cerulein-induced pancreatitis in rats [J]. *Pancreas*, 1998, 17 (2): 153-157.
- [29] Zhou ZG, Chen YD. Influencing factors of pancreatic microcirculatory impairment in acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8 (3): 406-412.
- [30] 严律南, 张肇达, 韦靖江, 等. 血液流变学异常在急性出血坏死性胰腺炎发病机理中的意义 [J]. *华西医科大学学报*, 1990, 21 (1): 25-29.
- [31] 严律南, 雷正明, 崔新忠, 等. 血液流变学异常在急性胰腺炎发展过程中的作用 [J]. *华西医科大学学报*, 1993, 24 (1): 71-74.
- [32] 余少鸿, 雷正明, 张培明, 等. 大黄素对大鼠重症胰腺炎 TNF- α 、IL-6 及胰腺腺泡细胞凋亡的影响 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2003, 9 (3): 59-61.
- [33] Wisner J, Green D, Ferrell L, et al. Evidence for a role of oxygen derived free radicals in the pathogenesis of cerulein induced acute pancreatitis in rats [J]. *Gut*, 1988, 29 (11): 1516-1523.
- [34] Leung PS, Chan YC. Role of oxidative stress in pancreatic inflammation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11 (1): 135-165.
- [35] Modzelewski B, Janiak A. Lipid peroxidation product as prognostic factors in acute necrotizing pancreatitis [J]. *Pol Merkuri Lekarski*, 2005, 19 (112): 511-513.
- [36] Chvanov M, Petersen OH, Tepikin A. Free radicals and the pancreatic acinar cells: role in physiology and pathology [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2005, 360 (1464): 2273-2284.
- [37] 李新宇, 景炳文, 陈德昌, 等. 大黄对大鼠肠缺血/再灌注所致肺损伤过程肿瘤坏死因子、一氧化氮和磷脂酶 A₂ 的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 1999, 11 (2): 71-75.
- [38] 卢文献, 倪军, 张三林, 等. 大黄对重型急性胰腺炎患者血清丙二醛及超氧化物歧化酶的影响 [J]. *实用医药杂志*, 2004, 21 (7): 655.
- [39] Wang G, Sun B, Zhu H, et al. Protective effects of emodin combined with danshensu on experimental severe acute pancreatitis [J]. *Inflamm Res*, 2010, 59 (6): 479-488.
- [40] Wan L, Wang Z, Zhou L. Protecting effects of emodin on multiorgan failure of rats with severe acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2009, 38 (7): 835-836.
- [41] Li Z, Xia X, Zhang S, et al. Up-regulation of Toll-like receptor 4 was suppressed by emodin and baicalin in the setting of acute pancreatitis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2009, 63 (2): 120-128.
- [42] Wang G, Sun B, Gao Y, et al. An experimental study of emodin assisted early enteral nutrition for the treatment of severe acute pancreatitis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2008, 55 (81): 33-40.
- [43] Li YY, Lu XY, Li XJ, et al. Intervention of pyrrolidine dithiocarbamate and tetrandrine on cellular calcium overload of pancreatic acinar cells induced by serum and ascitic fluid from rats with acute pancreatitis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24 (1): 155-165.
- [44] Pariente JA, Lajas AI, Pozo MJ, et al. Oxidizing effects of vanadate on calcium mobilization and amylase release in rat pancreatic acinar cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 1999, 58 (1): 77-84.
- [45] 蒲青凡, 严律南, 沈骥. 胰腺腺泡细胞钙超负荷在诱发大鼠由水肿性向坏死性胰腺炎转变中的作用 [J]. *中华医学杂志*, 1999, 79 (2): 143-145.
- [46] Redondo Valdeolmillos M, del Olmo Martínez ML, Almaraz Gómez A, et al. The effects of an oral calcium overload on the rat exocrine pancreas [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 1999, 22 (5): 211-217.
- [47] Criddle DN, Gerasimenko JV, Baumgartner HK, et al. Calcium signalling and pancreatic cell death: apoptosis or necrosis? [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14 (7): 1285-1294.