



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.016
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.016
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(3):367-373.

· 文献综述 ·

生物碱对急性胰腺炎的治疗作用及机制研究进展

黄昊苏 综述 彭杰 审校

(中南大学湘雅医院 消化内科, 湖南 长沙 410008)

摘要

急性胰腺炎(AP)是一种临床上常见的消化系统疾病,目前已有大量研究表明多类生物碱可以对AP,尤其是对重症急性胰腺炎(SAP)的治疗发挥作用。生物碱在植物界中分布较广,多数存在于双子叶植物中。笔者就目前已知的几类生物碱对AP的治疗作用及其机制研究进展作一综述。

关键词

急性胰腺炎; 生物碱类; 综述文献
中图分类号: R657.5

Research progress of therapeutic effect of alkaloids on acute pancreatitis and their mechanisms

HUANG Haosu, PENG Jie

(Department of Gastroenterology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

Acute pancreatitis (AP) is a common digestive disease in clinical practice. A large number of studies have showed that many types of alkaloids exert therapeutic effect on AP, especially on severe acute pancreatitis (SAP). Alkaloids are widely distributed in the plant kingdom, and most of them exist in dicotyledonous plants. Here, the authors address the progress concerning the therapeutic effect of several types of currently known alkaloids on AP and their action mechanisms.

Key words

Pancreatitis; Alkaloids; Review
CLC number: R657.5

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)被定义为一种以急性炎症和胰腺实质坏死为特征的炎症性疾病。目前已知氧化苦参碱、粉防己碱、山莨菪碱、己酮可可碱(Pentoxifylline, PTX)、吴

茱萸次碱等几种生物碱对AP有一定的治疗作用,下面就这几种生物碱对AP的治疗作用及作用机制的研究进展进行综述。

1 氧化苦参碱

氧化苦参碱,主要从苦豆子及苦参根中提取,是一种提取自草本植物的免疫抑制剂,现代研究显示其具有利尿、免疫调节、抑制肿瘤细胞诱导的血管内皮细胞增殖^[1]、抗乙型和丙型肝炎病毒、改善肝细胞功能、抗肝纤维化、抗炎、抗过敏反应、抗心律失常、强心、降压、平喘等多

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81670589);教育部留学回国人员科研启动基金资助项目(49-20140331);湖南省卫生计生委课题资助项目(B20180730)。

收稿日期:2017-10-03; 修订日期:2017-10-16。

作者简介:黄昊苏,中南大学湘雅医院硕士研究生,主要从事消化系统方面的研究。

通信作者:彭杰, Email: pengjie2014@csu.edu.cn

种生物活性^[2-4]。AP发病机制复杂,随着研究不断深入,目前研究认为AP实际上是一种严重的全身炎症反应综合征,AP的发生机制中“细胞因子学说”得到了广泛的认同^[5],不同致病因子引起胰腺腺泡受损后,引发活性胰酶释放,机体单核巨噬细胞和中性粒细胞被激活,产生大量促炎细胞因子,如TNF- α 、IL-1、IL-6等,引起细胞黏附分子上调和白细胞活化以及许多其他递质爆发等一系列连锁和放大反应,而炎症递质的交互作用决定了疾病的严重性和预后^[6]。研究^[7-9]显示氧化苦参碱能明显抑制血清及组织中的TNF- α 、IL-1、IL-6等炎症细胞因子的产生,从而减轻炎症反应。另一方面,据临床统计,约50%的重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)死亡患者死于肠内常驻菌移位所致的继发感染,该过程主要受白介素和肿瘤坏死因子等细胞因子的调节,表明抑制肠内常驻菌移位是SAP治疗的重要环节^[10-11],李军等^[12]实验表明,氧化苦参碱对SAP的肠黏膜屏障损伤有修复作用,与其阻止引起细菌移位的相关诱因有关,经氧化苦参碱治疗后可降低肠黏膜通透性,促进修复肠黏膜的屏障损伤,有效避免因肠道屏障功能紊乱而出现的肠道菌群移位,从而缓解SAP的临床症状。张志强等^[13]研究同样表明,肠道黏膜机械屏障是肠黏膜屏障中最重要的一道屏障,肠黏膜上皮细胞层的完整性及上皮细胞间的紧密连接,形成了机体防止肠道内细菌发生移位的机械屏障^[14-15],紧密连接包含众多蛋白复合体,其主要有跨膜蛋白occludin、claudin、连接黏附分子(JAM)和胞质附着蛋白Zos、AF6、7H6等蛋白紧密连接所组成^[16-17],以claudin-1最具代表性,这些蛋白复合体被认为可以调节细胞旁的通透性^[18-19],其研究结果表明,AP发生后的24 h内,claudin-1的表达是下调的,并且这种表现可以被氧化苦参碱逆转^[20],氧化苦参碱对正常结肠黏膜无损伤,而能阻碍SAP诱发的血浆内毒素、D-乳酸浓度升高,上调结肠黏膜组织claudin-1 mRNA、蛋白表达,说明氧化苦参碱有助于AP的肠黏膜屏障损伤的修复,改善肠黏膜通透性,抑制肠道细菌的移位,从而发挥对AP的治疗作用。吴洁^[21]等通过对SAP患者早期氧化苦参碱保留灌肠治疗,也证实氧化苦参碱不但能减少肠内细菌含量,而且能对肠黏膜屏障的损伤及细菌移位起到

治疗作用,值得临床应用。

2 粉防己碱

粉防己碱是从中药防己科植物粉防己根中提取的生物碱,又名汉防己甲素,其化学结构为双苄基异喹啉衍生物,是一种天然的非选择性钙通道阻滞剂,又是钙调蛋白的拮抗剂,具有广泛的药理作用,如对应激性溃疡,急性缺血性肾损伤,心肌缺血再灌注损伤^[22]等都表现出较好的治疗效果。AP发生时,NF- κ B作为一个重要的调控因子,调节多种参与炎症反应相关基因的转录,在AP发生、发展过程中,NF- κ B的过度活化可引起多种炎症反应相关基因的表达上调,导致炎症介质、细胞因子的大量产生而参与AP的炎症反应进程^[23],Tando等^[24]在实验中给胰腺腺泡细胞以超生理剂量雨蛙肽刺激后,发现它可以引起胰腺腺泡细胞内NF- κ B的显著活化,并伴有细胞内Ca²⁺浓度持续性大量增加,采用两种细胞内Ca²⁺络合剂BAPTA-AM、TMB-8及钙调节依赖性蛋白磷酸化酶抑制剂环孢菌素A对胰腺腺泡细胞进行预处理后,再给予超大剂量雨蛙肽进行刺激,发现它们可以明显抑制雨蛙肽诱发的NF- κ B过度活化,提示胰腺腺泡细胞钙超载与NF- κ B的活化有重要的联系,细胞内钙超载可能是雨蛙肽诱导的NF- κ B活化的信号通路中的关键环节。Zhang等^[25]在实验中发现粉防己碱可以降低AP大鼠胰腺NF- κ B的活性,减轻胰腺病理损伤,减少腹水生成量,降低动物的死亡率,延长生存时间,分析其机制可能是粉防己碱通过其钙拮抗作用,抑制胰腺腺泡细胞钙超载、阻止NF- κ B活化、减轻内毒素引起的胰腺腺泡损伤,从而对AP发挥治疗作用,且粉防己碱可以通过抑制NF- κ B的活性,降低促炎因子TNF- α 、IL-6的生成而减轻炎症反应^[26-27]。

3 山莨菪碱

山莨菪碱为我国特产茄科植物山莨菪中提取的一种生物碱,常简称“654”,其天然品成为“654-1”,用人工合成方法制得的产品成“654-2”。山莨菪碱属于抗胆碱类药物,其通过抑制由内毒素诱导的炎性因子的分泌,保护和稳定细胞

膜,保证细胞膜屏障作用的维持效果,降低炎性介质的递呈,进而有效地缓解炎性反应^[28],且还可使平滑肌松弛,解除血管痉挛,能产生很好的镇痛效果。有研究证实胆道阻塞引起的肝网状内皮系统功能障碍,能促使轻度胆源性胰腺炎进展为严重坏死型胰腺炎^[29],除了水肿压迫、胆石阻塞等机械因素外,Oddi括约肌痉挛、胆囊收缩力下降等胆道动力学紊乱亦可造成胆道的阻塞^[30-32]。山莨菪碱通过改善胆道动力,促进胆汁排泄,减轻肠道细菌移位和内毒素入血,减少AP炎性因子的释放,从而对机体具有保护作用^[33]。AP时患者易出现脂类代谢异常,而AP的病因之一是高脂血症。AP可引起一过性甘油三酯增加,胰腺血液循环障碍出现甘油三酯增高、高密度脂蛋白降低、载脂蛋白A1降低,诱发动脉粥样硬化,导致内皮损伤,分泌前列环素减低,同时高脂血症激活血小板,使血栓素A2/前列环素平衡失调,符敏等^[34]实验观察发现,经山莨菪碱治疗后AP患者的高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白A1值均明显升高,甘油三酯明显下降,脂类代谢异常状况得到明显改善,而大剂量应用山莨菪碱后,高密度脂蛋白、载脂蛋白A1和甘油三酯变化更明显,趋于正常,故得出结论大剂量山莨菪碱通过调节血脂、脂蛋白及载脂蛋白,可以治疗AP。山莨菪碱还能改善微循环,调节血液黏度,降低纤维蛋白原水平,抑制血栓素A2合成和血小板聚集,解聚附壁和团聚的血细胞,并且可调节细胞钙稳态性,稳定细胞溶酶体膜,从而阻断胰酶的激活和自身消化作用^[35]。

4 己酮可可碱

己酮可可碱是从可可豆中提取的可可豆碱,再引入己酮基而得到的一种生物碱,属于甲基黄嘌呤衍生物及磷酸二酯酶抑制剂,可以阻断环磷酸腺苷(cAMP)转变为磷酸腺苷(AMP)。PTX具有明显的扩血管、抑制血小板聚集的作用,还能够通过抑制免疫细胞活性、抑制炎性介质、阻断细胞钙内流、清除氧自由基等作用而减轻炎症反应、缓解机体的应激状态^[36-37]。肠道是人体最大的细菌库,SAP时往往伴有肠屏障功能障碍。SAP时发生肠黏膜水肿,肠黏膜上皮细胞凋亡数量增

加、上皮细胞间的紧密连接遭到破坏,肠绒毛的高度降低,由于肠系膜血管收缩导致肠系膜血管血流量减少,严重者甚至出现黏膜溃疡、坏死,导致肠屏障功能丧失。屏障功能丧失导致肠道菌群移位和肠源性内毒素血症,这种感染对机体造成第二次打击,引起的全身毒素吸收使肠黏膜的微循环遭到破坏,通透性增高,大量细菌移位加重全身炎症反应综合征(SIRS),最终引发患者多器官功能障碍综合征,王冬等^[38]研究发现,PTX可以有效改善肠黏膜微循环状态、减轻缺血再灌注损伤,对肠黏膜屏障具有明显的保护作用;其进一步研究发现,PTX还可明显降低血液中脂肪酶、淀粉酶水平,这一作用对于缓解SAP的全身炎症反应有重要意义。Sandoval等^[39]研究发现,在急性胰腺炎中,蛋白磷酸酶2(PP2A)作为炎症级联反应的关键调节器和炎症反应网络的早期事件,PTX作为磷酸二酯酶抑制剂,可以抑制蛋白磷酸酶2的活化,阻止炎症早期染色体重建而发挥对急性胰腺炎的治疗作用,因此为发挥磷酸二酯酶抑制剂的最大疗效,应在急性胰腺炎的发病早期或进行经内镜逆行性胰胆管造影术的风险出现之前应用PTX。PTX通过抑制炎症因子TNF- α 产生,抑制NF- κ B/I κ B信号通路的激活,减少细胞炎症因子和趋化因子的表达,降低肺嗜中性粒细胞活性,从而可减轻SAP肺损伤^[40-43]。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)是中性粒细胞释放一种多功能酶,具有杀菌作用和细胞毒性,血MPO水平可被认为是中性粒细胞活性的标志,静脉给药时,PTX可降低血清MPO水平^[41]。另外还有实验表明PTX可以缩短症状缓解时间、血清淀粉酶恢复时间、临床治愈时间^[44],以及减少SAP的并发症发病率^[45],因此在AP的综合治疗中应用PTX可以提高疗效,为AP的治疗提供了新思路。

5 吴茱萸次碱

吴茱萸次碱是传统的中药吴茱萸的主要活性成分,属于咪唑啉类生物碱,目前已能通过化学合成方法获得,具有广泛的生物学及药理学作用,包括心脏保护、镇痛、子宫收缩、抗炎、免疫抑制、胃肠黏膜保护、降低血小板凝聚、松弛血管平滑肌、肛门括约肌、抗肥胖及抗肿瘤作

用等^[46-48]。近年来研究发现吴茱萸次碱的药理学作用与其激活感觉神经纤维上的辣椒素受体,进而促进降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)的大量合成与释放有关^[49]。哺乳类动物的胰腺存在密集的感觉神经纤维^[50],这些神经纤维上有大量的辣椒素受体,对辣椒素极为敏感,感觉神经纤维受到刺激后,在神经末梢可释放一系列神经肽类递质,如P物质、CGRP、速激肽原等^[51]。Dembiński等^[52]研究发现刺激感觉神经或外源性注射CGRP可以减轻缺血,再灌注后可以减轻SAP的胰腺组织损伤。笔者的前期实验发现吴茱萸次碱能明显降低促炎因子TNF- α 和IL-6的水平,降低胰腺组织的炎症和坏死程度,减少腹水的生成量,升高CGRP和IL-10的浓度,降低内皮素-1的水平,证明了吴茱萸次碱对SAP具有治疗作用^[53-55],其作用机制可能与其改善微循环,保护胰腺组织的活力有关,并由CGRP分子介导,但其具体作用机制有待进一步深入探究。

6 小结与展望

急性胰腺炎发病机制复杂,近年来国内外先后提出“胰腺消化学说”、“胰腺微循环障碍学说”、“细胞凋亡学说”、“细胞因子学说”等。在AP的发生发展过程中,又涉及到胰腺腺泡细胞钙超载, NF- κ B的过度活化,肠道屏障功能紊乱,肠道菌群移位,中性粒细胞的活化和聚集等关键环节,已被发现的几类对AP具有治疗作用的生物碱,则是通过影响以上各个不同的关键环节来发挥作用,其中作用的具体机制还不能完全被阐述明白,有待进一步的实验研究完善相关理论机制。甄别出各类生物碱对AP作用的共性与差别,以期发现更多的生物碱能治疗AP,可为今后AP的治疗提供新途径,具有广阔的应用前景。

参考文献

- 项海芝,袁汀. 苦参碱类生物碱对消化系统肿瘤作用机制的研究进展[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(6):364-366. doi:10.3969/j.issn.1673-0070.2012.06.017.
Xiang HZ, Yuan D. Research progress of action mechanism of matrine alkaloids on digestive system tumors[J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2012, 15(6):364-366. doi:10.3969/j.issn.1673-0070.2012.06.017.
- 刘浩,仇毓东,毛谅,等. 苦参碱对大鼠小体积肝移植缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(15):1617-1621. doi:10.3969/j.issn.1009-3079.2008.15.005.
Liu H, Qiu YD, Mao L, et al. Protective effect of matrine against ischemia and reperfusion injury in rat partial liver transplantation[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2008, 16(15):1617-1621. doi:10.3969/j.issn.1009-3079.2008.15.005.
- 陆丽华,冉志华. 氧化苦参碱对人结肠癌细胞P21,P27,Cyclin E1及CDK2表达的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(12):1353-1357. doi:10.3969/j.issn.1009-3079.2007.12.007.
Lu LH, Ran ZH. Effects of oxymatrine on the expression of P21, P27, Cyclin E1 and CDK2 in human colon cancer cell line SW1116[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2007, 15(12):1353-1357. doi:10.3969/j.issn.1009-3079.2007.12.007.
- 于晓峰,邹健,冉志华. 氧化苦参碱对人胃癌细胞杀伤作用的机制[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(15):1719-1724. doi:10.3969/j.issn.1009-3079.2007.15.008.
Yu XF, Zou J, Ran ZH. Killing effect of oxymatrine on human gastric cancer cell line MKN45 and its mechanism[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2007, 15(15):1719-1724. doi:10.3969/j.issn.1009-3079.2007.15.008.
- 刘小龙,陈国忠. 急性胰腺炎发病机制的再认识[J]. 医学综述, 2013, 19(12):2166-2169. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2013.12.019.
Liu XL, Chen GZ. Re-understanding of Pathogenesis of Acute Pancreatitis[J]. Medical Recapitulate, 2013, 19(12):2166-2169. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2013.12.019.
- 陈洁,刘强. 重症急性胰腺炎的微创介入治疗研究进展[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2009, 3(8):1342-1347. doi:10.3969/j.issn.1674-0785.2009.08.018.
Chen J, Liu Q. Research progress of minimally invasive treatment for acute pancreatitis[J]. Chinese Journal of Clinicians: Electronic Edition, 2009, 3(8):1342-1347. doi:10.3969/j.issn.1674-0785.2009.08.018.
- 陆伦根,曾民德,茅益民,等. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎的随机双盲对照多中心研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(10):597-600. doi:10.3760/j.issn:1007-3418.2004.10.006.
Lu LG, Zeng MD, Mao YM, et al. Oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B for one year: a multicenter random double-blind placebo-controlled trial[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2004, 12(10):597-600. doi:10.3760/j.issn:1007-3418.2004.10.006.
- 董晓巧,俞文华,张祖勇,等. 氧化苦参碱对脑外伤大鼠脑组织IL-1 β 、TNF- α 和IL-6水平的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(7):508-510. doi:10.3969/j.issn.1005-4561.2012.07.004.
Dong XQ, Yu WH, Zhang ZY, et al. Suppression of Oxymatrine on the Levels of Interleukin-1beta, Tumor Necrosis Factor-beta, and

- Interleu-kin-6 in Traumatic Rat Brain Tissue[J]. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2012, 22(7):508-510. doi:10.3969/j.issn.1005-4561.2012.07.004.
- [9] Liu HY, Li YX, Hao YJ, et al. Effects of oxymatrine on the neuropathic pain induced by chronic constriction injury in mice[J]. CNS Neurosci Ther, 2012, 18(12):1030-1032. doi: 10.1111/cns.12026.
- [10] 狄天云, 张芦燕, 王坤, 等. HPLC法测定苦参素中氧化苦参碱含量的方法学研究[J]. 宁夏医学杂志, 2013, 35(8):714-716. doi:10.3969/j.issn.1001-5949.2013.08.019.
- Di TY, Zhang LY, Wang K, et al. HPLC determination of oxymatrine contents of marine[J]. Ningxia Medical Journal, 2013, 35(8):714-716. doi:10.3969/j.issn.1001-5949.2013.08.019.
- [11] 张英, 祁鑫, 朱小云, 等. 氧化苦参碱对人乳腺癌MCF-7细胞的生长抑制作用及其机制研究[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(3):494-497. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2014.03.03.
- Zhang Y, Qi X, Zhu XY, et al. The research of Oxymatrine inhibits the proliferation of human breast cancer MCF-7 cells[J]. Journal of Modern Oncology, 2014, 22(3):494-497. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2014.03.03.
- [12] 李军, 张志强, 臧辉, 等. 氧化苦参碱灌肠治疗急性重症胰腺炎的临床效果观察[J]. 中国医学工程, 2016, 24(2):35-37.
- Li J, Zhang ZQ, Zang H, et al. Clinical observation of oxymatrine clyster for treatment of severe acute pancreatitis[J]. China Medical Engineering, 2016, 24(2):35-37.
- [13] 张志强, 王燕庆, 董明, 等. 氧化苦参碱诱导跨膜蛋白Claudin-1表达在重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜损害中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(5):510-514.
- Zhang ZQ, Wang YQ, Dong M, et al. Oxymatrine induces the expression of transmembrane protein claudin-1 in the intestinal mucosa of rats with severe acute pancreatitis[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2011, 19(5):510-514.
- [14] 范立侨, 徐保利, 李勇, 等. 重症急性胰腺炎时肠屏障破坏的机制及防治[J]. 国际外科学杂志, 2007, 34(5):319-322. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2007.05.011.
- Fan LQ, Xu BL, Li Y, et al. Impaired mechanisms of gut barrier and the preventions in severe acute pancreatitis[J]. International Journal of Surgery, 2007, 34(5):319-322. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2007.05.011.
- [15] 陈玉梅, 冯志杰. 急性胰腺炎肠道功能障碍的发病机制与治疗[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(16):1643-1648. doi:10.3969/j.issn.1009-3079.2009.16.009.
- Chen YM, Feng ZJ. Pathogenesis and treatment of intestinal dysfunction in acute pancreatitis[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2009, 17(16):1643-1648. doi:10.3969/j.issn.1009-3079.2009.16.009.
- [16] Qin H, Zhang Z, Hang X, et al. L. plantarum prevents enteroinvasive Escherichia coli-induced tight junction proteins changes in intestinal epithelial cells[J]. BMC Microbiol, 2009, 9:63. doi: 10.1186/1471-2180-9-63.
- [17] Severson EA, Kwon M, Hilgarth RS, et al. Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK-3) influences epithelial barrier function by regulating occludin, claudin-1 and E-cadherin expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 397(3):592-597. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.05.164.
- [18] Bückler R, Troeger H, Kleer J, et al. Arcobacter butzleri induces barrier dysfunction in intestinal HT-29/B6 cells[J]. J Infect Dis, 2009, 200(5):756-764. doi: 10.1086/600868.
- [19] Li Q, Zhang Q, Wang C, et al. Disruption of tight junctions during polymicrobial sepsis in vivo[J]. J Pathol, 2009, 218(2):210-221. doi: 10.1002/path.2525.
- [20] Zhang Z, Wang Y, Dong M, et al. Oxymatrine ameliorates L-arginine-induced acute pancreatitis in rats[J]. Inflammation, 2012, 35(2):605-613. doi: 10.1007/s10753-011-9352-2.
- [21] 吴洁, 荣大庆, 柳青峰, 等. 氧化苦参碱保留灌肠对重症急性胰腺炎的疗效[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(2):131-134.
- Wu J, Rong DQ, Liu QF, et al. Effects of retention enema with oxymatrine on severe acute pancreatitis[J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2014, 17(2):131-134.
- [22] 陈金明, 吴宗贵. 粉防己碱对大鼠心肌缺血再灌注时心肌ATP酶活性的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 1998, 14(1):30-33.
- Chen JM, Wu ZG. Influence of tetrandrine on activity of cardiac ATPase during myocardial ischemia reperfusion in rats[J]. Chinese Journal of Applied Physiology, 1998, 14(1):30-33.
- [23] Schmid RM, Adler G. NF-kappaB/rel/IkappaB: implications in gastrointestinal diseases[J]. Gastroenterology, 2000, 118(6):1208-1228.
- [24] Tando Y, Algül H, Wagner M, et al. Caerulein-induced NF-kappaB/Rel activation requires both Ca²⁺ and protein kinase C as messengers[J]. Am J Physiol, 1999, 277(3 Pt 1):G678-686.
- [25] Zhang H, Li YY, Wu XZ. Effect of Tetrandrine on LPS-induced NF-κB activation in isolated pancreatic acinar cells of rat[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(26):4232-4236.
- [26] Wu XL, Li JX, Li ZD, et al. Protective Effect of Tetrandrine on Sodium Taurocholate-Induced Severe Acute Pancreatitis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015:129103. doi: 10.1155/2015/129103.
- [27] 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. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05592.x.
- [28] 赵黎明, 徐建光, 朱云燕. 奥曲肽联合山莨菪碱治疗急性胰腺炎疗效分析[J]. 中国现代医生, 2014, 52(18):51-54.

- Zhao LM, Xu JG, Zhu YY. The curative effect of acute pancreatitis by octreotide and anisodamine[J]. *China Modern Doctor*, 2014, 52(18):51–54.
- [29] Qin Y, Pinhu L, You Y, et al. The role of Fas expression on the occurrence of immunosuppression in severe acute pancreatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(11):3300–3307. doi: 10.1007/s10620-013-2793-8.
- [30] Wu L, Li H, Zheng SZ, et al. Da-Huang-Fu-Zi-Tang attenuates liver injury in rats with severe acute pancreatitis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(3):960–966. doi: 10.1016/j.jep.2013.09.051.
- [31] Thaker AM, Mosko JD, Berzin TM. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2014, 3(1):32–40. doi: 10.1093/gastro/gou083.
- [32] Testoni PA. Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(45):16891–16901. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.16891.
- [33] 周迈, 王达庆, 焦岗军, 等. 急性重症胰腺炎大鼠胆道动力学变化及其对机体的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(16):2525–2530. doi: 10.11569/wcjd.v24.i16.2525.
- Zhou M, Wang DQ, Jiao GJ, et al. Change in biliary motility in rats with severe acute pancreatitis and its effect[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2016, 24(16):2525–2530. doi: 10.11569/wcjd.v24.i16.2525.
- [34] 符敏. 大剂量山莨菪碱治疗急性胰腺炎54例[J]. *医药导报*, 2012, 31(11):1432–1433. doi:10.3870/yydb.2012.11.013.
- Fu M. High dose anisodamine for acute pancreatitis in 54 cases[J]. *Herald of Medicine*, 2012, 31(11):1432–1433. doi:10.3870/yydb.2012.11.013.
- [35] 范冠杰, 吕仁和, 高彦彬, 等. 分期辨治糖尿病足的临床研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2000, 23(1):62–64. doi:10.3321/j.issn:1006-2157.2000.01.019.
- Fan GJ, Lu RH, Gao YB, et al. Clinical Study on Treating Diabetic Foot through TCM Differential Diagnosis by Stages[J]. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, 2000, 23(1):62–64. doi:10.3321/j.issn:1006-2157.2000.01.019.
- [36] Çakmak SK, Çakmak A, Gönül M, et al. Pentoxifylline use in dermatology[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2012, 11(6):422–432.
- [37] Badri S, Dashti-Khavidaki S, Lessan-Pezeshki M, et al. A review of the potential benefits of pentoxifylline in diabetic and non-diabetic proteinuria[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2011, 14(1):128–137.
- [38] 王冬, 李勇, 徐保利, 等. 己酮可可碱对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜微循环影响的实验研究[J]. *河北医药*, 2016, 38(6):808–811. doi:10.3969/j.issn.1002-7386.2016.06.002.
- Wang D, Li Y, Xu BL, et al. Experimental study of the effects of pentoxifylline on microcirculation of intestinal mucosa in rats with severe acute pancreatitis[J]. *Hebei Medical Journal*, 2016, 38(6):808–811. doi:10.3969/j.issn.1002-7386.2016.06.002.
- [39] Sandoval J, Escobar J, Pereda J, et al. Pentoxifylline prevents loss of PP2A phosphatase activity and recruitment of histone acetyltransferases to proinflammatory genes in acute pancreatitis[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331(2):609–617. doi: 10.1124/jpet.109.157537.
- [40] Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Treated With Exenatide or Sitagliptin: A retrospective observational pharmacy claims analysis[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(11):2349–2354. doi: 10.2337/dc10-0482.
- [41] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. *Gut*, 2013, 62(1):102–111. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
- [42] 刘景平, 周瑞卿. 重症急性胰腺炎的外科治疗探讨[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(4):50–51. doi:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2015.04.029.
- Liu JP, Zhou RQ. Discussion on surgical treatment of severe acute pancreatitis[J]. *China Practical Medical*, 2015, 10(4):50–51. doi:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2015.04.029.
- [43] 张敏剑, 吴伟兵, 姚卫康, 等. 己酮可可碱对重症急性胰腺炎大鼠肺损伤的保护作用[J]. *江苏医药*, 2010, 36(5):561–563.
- Zhang MJ, Wu WB, Yao WK, et al. Protective effects of pentoxifylline on severe acute pancreatitis-associated lung injury in rats[J]. *Jiangsu Medical Journal*, 2010, 36(5):561–563.
- [44] 李飞, 张丽. 探讨己酮可可碱在急性胰腺炎中的治疗效果[J]. *中国医药指南*, 2015, 13(6):150–150.
- Li F, Zhang L. Therapeutic effect of pentoxifylline on acute pancreatitis[J]. *Guide of China Medicine*, 2015, 13(6):150–150.
- [45] Vege SS, Atwal T, Bi Y, et al. Pentoxifylline Treatment in Severe Acute Pancreatitis: A Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(2):318–320. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.019.
- [46] Liao JF, Chiou WF, Shen YC, et al. Anti-inflammatory and anti-infectious effects of Evodia rutaecarpa(Wuzhuyu) and its major bioactive components[J]. *Chin Med*, 2011, 6(1):6. doi: 10.1186/1749-8546-6-6.
- [47] Wu Y, Pan X, Xu Y, et al. Optimization of combinations of ginsenoside-Rg1, ginsenoside-Rb1, evodiamine and rutaecarpine for effective therapy of mouse migraine[J]. *J Nat Med*, 2016, 70(2):207–216. doi: 10.1007/s11418-015-0960-2.
- [48] Jia S, Hu C. Pharmacological effects of rutaecarpine as a cardiovascular protective agent[J]. *Molecules*, 2010, 15(3):1873–1881. doi: 10.3390/molecules15031873.
- [49] Kobayashi Y, Hoshikuma K, Nakano Y, et al. The positive inotropic and chronotropic effects of evodiamine and rutaecarpine, indoloquinazoline alkaloids isolated from the fruits of Evodia

- rutaecarpa, on the guinea-pig isolated right atria: possible involvement of vanilloid receptors[J]. *Planta Med*, 2001, 67(3):244–248.
- [50] Li Q, Peng J. Sensory nerves and pancreatitis[J]. *Gland Surg*, 2014, 3(4):284–292. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2013.10.08.
- [51] Barry CM, Kestell G, Gillan M, et al. Sensory nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide in gastrocnemius, latissimus dorsi and erector spinae muscles and thoracolumbar fascia in mice[J]. *Neuroscience*, 2015, 291:106–117. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.01.062.
- [52] Dembiński A, Warzecha Z, Ceranowicz P, et al. Stimulation of sensory nerves and CGRP attenuate pancreatic damage in ischemia/reperfusion induced pancreatitis[J]. *Med Sci Monit*, 2003, 9(12):BR418–25.
- [53] 莫吉祥, 彭杰, 彭燕, 等. 吴茱萸次碱联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的实验研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(19):32–36.
- Mo JX, Peng J, Peng Y, et al. Efficacy of combination treatment of rutaecarpine and ulinastatin in rats with severe acute pancreatitis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2012, 22(19):32–36.
- [54] Yan L, Li QF, Rong YT, et al. The protective effects of rutaecarpine on acute pancreatitis[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3):3121–3126. doi: 10.3892/ol.2017.7659.
- [55] 谷欢, 彭杰, 莫吉祥. 吴茱萸次碱治疗重症急性胰腺炎的实验研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(3):314–319. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.03.010.
- Gu H, Peng J, Mo JX. Experimental study of therapeutic use of rutaecarpine in severe acute pancreatitis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2014, 23(3):314–319. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.03.010.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 黄昊苏, 彭杰. 生物碱对急性胰腺炎的治疗作用及机制研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(3):367–373. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.016

Cite this article as: Huang HS, Peng J. Research progress of therapeutic effect of alkaloids on acute pancreatitis and their mechanisms[J]. *Chin J Gen Surg*, 2018, 27(3):367–373. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.016

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(QR)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备条件以分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等)应可能给出具体的 P 值(如 $P=0.0238$); 当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出95%置信区间。

中国普通外科杂志编辑部