

氧化苦参碱防治胰腺炎及其作用机制的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 氧化苦参碱具有防治急性慢性胰腺炎的作用, 其作用机制可能是通过上调 miR-211-5p 的表达阻断 TLR4/TNF- α 、JAK2/STAT 信号通路, 抑制 TGF- β 1 及其 II 受体的表达, 从而下调 NLRP3、炎症细胞因子和细胞外基质的表达, 减轻胰腺细胞受损和纤维化; 也可通过上调肠黏膜组织的闭合蛋白-1, 改善肠黏膜屏障功能, 保护胰腺细胞。临床试验发现氧化苦参碱 *po*、灌肠、*iv* 和 *im* 都能治疗急性胰腺炎, 也能增强奥曲肽或乌司他丁治疗急性胰腺炎的临床疗效。综述氧化苦参碱防治胰腺炎及其机制的研究进展。

关键词: 氧化苦参碱; 胰腺炎; 作用机制; TLR4/TNF- α ; JAK2/STAT

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)09-1988-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.09.043

Research progress on prevention and treatment of pancreatitis of oxymatrine and its mechanism

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201204, China

Abstract: Oxymatrine has the prevention and treatment for pancreatitis, and its mechanisms are the antagonizing injury and fibrosis of pancreatic cells by up-regulating the expression of miR-211-5p and blocking TLR4/NF- κ B and JAK2/STAT signal pathway, and inhibiting the expressions of TGF- β 1 and its II-type receptor, down-regulating the expressions of NLRP3, cytokines, and extracellular matrixes, and protecting pancreatic cells by up-regulating the expression of claudin-1 in intestinal mucosa, and improving barrier function on intestinal mucosa. Clinical trials discover that oxymatrine administrations of *po*, enema, *iv*, and *im* can treat acute pancreatitis, and enhance clinical therapeutic effect of octreotide or ulinastatin for acute pancreatitis too. This article reviews the research progress on prevention and treatment of pancreatitis of oxymatrine and its mechanism.

Key words: oxymatrine; pancreatitis; mechanism; TLR4/TNF- α ; JAK2/STAT

急性胰腺炎发病凶险, 并发症多, 病死率为 12%~15%^[1], 而重症急性胰腺炎在国内的病死率为 10%~30%, 并且无特异的有效治疗方法^[2]。慢性胰腺炎常见胰腺纤维化, 目前没有针对胰腺纤维化的有效药物, 治疗仅限于缓解症状或其并发症的处理, 如中医药、外科手术、内镜治疗、胰酶替代治疗等, 效果并不理想, 且复发率较高^[3]。氧化苦参碱是一种天然生物碱, 在自然界主要存在于苦参 *Sophor flavescens* Ait.、越南槐 *S. tonkinensis* Gagnep.、苦豆子 *S. alopecuroides* Linn.、白刺花 *S. davidii* (Franch.) Skeels 中。氧化苦参碱是苦参碱类生物碱中的典型代表, 备受关注。大量研究发现氧

化苦参碱具有广泛的生物活性, 如抗菌、抗病毒、抗氧化、抗炎、免疫调节、抗肿瘤、保护心、肝、肺、肾、脑、血管作用, 对心脏有正性肌力、负性频率、抗心律失常作用, 还有升高白细胞, 平喘, 抗溃疡, 抗纤维化以及镇静、催眠、镇痛等中枢神经药理作用^[4]。实验证明氧化苦参碱具有防治急性慢性胰腺炎的作用, 因此本研究综述氧化苦参碱防治胰腺炎及其机制的研究进展, 为生产企业开发氧化苦参碱消化系统新适应症以及消化科医生临床应用提供参考。

1 防治实验性急性胰腺炎

褚卫建等^[5]和李海军等^[6]报道在给大鼠胰管内

收稿日期: 2021-06-07

作者简介: 张明发 (1946—), 男, 研究员。E-mail: 13816371915@139.com

注射牛黄胆酸钠后 15 min, 每小时 ip 氧化苦参碱 50 mg/kg, 共 3 次, 能对抗牛黄胆酸钠致大鼠血清和胰腺组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和 IL-6 的过表达, 不影响内毒素的过表达, 进一步上调 IL-10 的表达, 从而减轻急性坏死性胰腺炎的炎性细胞因子瀑布样级联反应, 使大鼠 24 h 的病死率低于模型组; 使平均生存时间显著延长。而庄建伟等^[7]报道在用牛黄胆酸钠造模前给大鼠 iv 氧化苦参碱 300 mg/kg, 也能显著下调模型大鼠炎性细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 的表达。

张志强等^[1]报道采用 ip L-精氨酸 1 750 mg/kg 制备重症急性胰腺炎大鼠模型, 然后直肠保留灌肠氧化苦参碱 50 mg/kg, 能显著降低模型大鼠血浆内毒素、D-乳酸水平, 并显著上调结肠黏膜组织跨膜蛋白闭合蛋白-1 的基因和蛋白表达, 而正常大鼠灌肠氧化苦参碱 50 mg/kg 不影响上述指标。提示氧化苦参碱可通过上调闭合蛋白-1 的表达, 改善肠黏膜屏障功能, 阻滞肠道细菌移位后造成的胰腺损伤的发生和发展。

NOD 样受体蛋白-3 (NLRP3) 炎性小体参与重症急性胰腺炎的发生、发展^[8]。陈伟等^[9]报道氧化苦参碱能对抗脂多糖激活大鼠胰腺星状细胞蛋白酪氨酸激酶-2 (JAK2) /信号转导子和转录激活因子 (STAT3) 信号通路, 从而抑制 NLRP3 炎性小体活化、IL-1 β 和半胱天冬酶-1 的蛋白表达, 产生抗急性胰腺炎的作用。李仁礼等^[10]报道预先加入氧化苦参碱 500 mg/L 能显著对抗 H₂O₂ 引起的胰腺腺泡细胞高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 的过表达、分泌到上清液中 HMGB1 蛋白含量和细胞质 HMGB1 占细胞总 HMGB1 比例升高, 即能够抑制 HMGB1 表达和分泌, 对胰腺产生出的抗氧化应激性损伤的保护作用。

2 防治实验性慢性胰腺炎

夏时海团队^[11-13]报道 ip 二乙基硫代氨基甲酸盐制作大鼠慢性胰腺炎模型后 ip 氧化苦参碱 100 mg/kg, 可诱导慢性胰腺炎大鼠胰腺细胞凋亡, 模型组凋亡率显著升高; 透射电镜检查可见氧化苦参碱组胰腺细胞出现明显的线粒体嵴不清、染色质浓缩、细胞核裂解、出现新月形小体等凋亡特征, 而模型组胰腺细胞少见细胞凋亡出现, 多数以坏死形式死亡。他们又在造模同时 (预防组) 和造模后 1 周 (治疗组) 每天 ip 氧化苦参碱 100 mg/kg 进行效果比较, 发现预防组和治疗组使胰腺组织胶原纤维

面积比均显著下降, 并均能抑制胰腺组织内 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、I 型胶原和转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 的 II 型受体表达, 提示氧化苦参碱是通过下调 TGF- β 1 的 II 型受体表达, 抑制 TGF- β 1 信号通路, 产生抗胰腺纤维化作用。

胰腺纤维化是慢性胰腺炎的主要病理改变。陈伟等^[14]报道采用离体大鼠胰腺星状细胞 LTC-14 进行氧化苦参碱抗纤维化作用研究, 发现 500 mg/L 氧化苦参碱预处理 LTC-14 细胞能对抗 TGF- β 1 诱导 LTC-14 细胞中的 α -SMA、纤连蛋白 (FN)、I 型胶原、NLRP3、半胱天冬酶-1 和 IL-1 β 的基因和蛋白的过表达, 即氧化苦参碱可通过抑制 NLRP3 炎性小体活化产生抗胰腺炎纤维化作用。陈凯等^[15]报道氧化苦参碱 1 g/L 可通过下调 Smad2、Smad3、Smad4 的基因表达和蛋白表达对抗 TGF- β 1 致 LTC-14 细胞纤维化。

李嫒华等^[16]报道氧化苦参碱能够对抗 TGF- β 1 下调的 LTC-14 细胞的 Gli2 表达和上调胰腺导管癌 PANC-1 细胞的 Gli2 表达。刘百庆等^[17]报道氧化苦参碱能够对抗 TGF- β 1 上调 Gli2、上皮间质转化相关转录因子 Snail 1、Twist 1 和波形蛋白的表达, 下调上皮型钙黏蛋白的表达, 即氧化苦参碱可通过上调 LTC-14 细胞的 Gli2 表达和下调胰腺癌细胞的 Gli2、Gli1 的表达, 抑制 TGF- β 1 诱导 LTC-14 细胞和胰腺癌细胞上皮间质转化, 产生抗胰腺纤维化作用^[18]。

陈凯等^[19]报道氧化苦参碱 1 g/L 能够对抗 TGF- β 1 诱导 LTC-14 细胞中的 Smad2、Smad3、ZNF580 和 α -SMA 的基因和蛋白过表达, 对抗基质金属蛋白酶-2/基质金属蛋白酶组织抑制因子-1 值下调, 对抗 I、III 型胶原蛋白、FN、TNF- α 和 IL-1 β 的分泌水平升高, 提示氧化苦参碱是通过抑制 TGF- β 1/Smad 通路的激活, 下调 ZNF580 表达, 阻滞胰腺星状细胞活化, 使细胞外基质分泌减少, 降解增多, 减轻胰腺纤维化。

张斌等^[20]报道氧化苦参碱也是通过抑制 TGF- β 1/Smad 通路对抗二氯二乙基酯上调上皮型钙黏蛋白, 上调波形蛋白、Anail 1、TGF- β 1 的 II 型受体以及磷酸化 Smad2、Smad3 的表达, 抑制胰腺腺泡细胞发生上皮间质转化, 减轻胰腺纤维化。

荣亚梅等^[21-22]报道氧化苦参碱 100、500、1000 mg/L 能质量浓度和时间相关性地抑制 LTC-14 细胞增殖, 预先加入氧化苦参碱 500 mg/L 能对抗脂多糖

诱导 LTC-14 细胞过表达把受体-4 (TLR4) 和 TNF- α 的基因和蛋白、核因子- κ B (NF- κ B) 的核内移位, 也能对抗脂多糖诱导 TNF- α 蛋白表达, 但不影响髓样细胞分化因子-88 的基因和蛋白表达, 提示氧化苦参碱阻断 TLR4/NF- κ B 信号通路是其治疗胰腺纤维化的机制之一。李如月等^[23]报道氧化苦参碱 500 mg/L 能上调 LTC-14 细胞的 miR-211-5p 表达, 也能对抗脂多糖下调 miR-211-5p 的表达, 因此氧化苦参碱可能是通过上调 miR-211-5p, 从而阻断 TLR4/NF- κ B 的炎症信号通路, 抑制慢性炎症引起的纤维化反应。

而陈伟等^[9]报道氧化苦参碱 500 mg/L 能对抗脂多糖激活 LTC-14 细胞的 JAK2/STAT3 信号通路, 从而抑制 NLRP3、半胱天冬酶和 TGF- β 1 的蛋白表达, 产生抗炎作用, 抑制慢性胰腺炎的纤维化形成。

3 治疗急性胰腺炎

3.1 单用

徐丽琴^[24]报道给 30 例急性胰腺炎患者在常规处理基础上加服氧化苦参碱胶囊, 2 粒/12 h, 治疗 7 d, 与另外 30 例常规处理组比较, 直到治疗第 7 天, 加服氧化苦参碱组患者血清 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 才明显下降, 平均白细胞恢复正常所需时间、淀粉酶恢复正常所需时间、腹痛缓解所需时间均较常规治疗组明显缩短, 能尽早减轻急性胰腺炎的临床症状, 改善患者预后。

吴浩等^[25]报道将口服氧化苦参碱改为保留灌肠给药, 15 例重症急性胰腺炎患者在用盐水清理肠道后使用氧化苦参碱 200 mg 保留灌肠 12 h, 与另外 15 例盐水 100 mL 保留灌肠比较, 在治疗 2、3 d 时, 氧化苦参碱灌肠组的血浆 D-乳酸和内毒素水平均显著下降, 提示氧化苦参碱保留灌肠不但能减少患者肠道内细菌含量, 还能对肠黏膜屏障的损伤、细菌移位起到治疗作用。

李军等^[26-27]也采用氧化苦参碱灌肠方法治疗 40 例重症胰腺炎患者, 并与 30 例常规治疗组比较, 结果在治疗第 4 天时, 氧化苦参碱灌肠组的血 TNF- α 水平显著下降, 到治疗第 7 天时 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 水平均显著下降, 肠鸣音恢复所需时间、排气排便恢复所需时间、腹胀腹痛缓解所需时间、血清淀粉酶恢复所需时间、尿液淀粉酶恢复所需时间均较对照组明显缩短。

吴杰等^[28]报道在腹腔镜下给 10 例重症急性胰腺炎患者进行氧化苦参碱 200 mg/L 腹腔灌洗 12 h,

与另外 10 例进行生理盐水腹腔灌洗 12 h 比较, 治疗 1、2、3 d, 患者血浆 D-乳酸和内毒素水平均显著下降。李军等^[29]报道将 20 例腹腔灌洗组与 20 例静滴氧化苦参碱 100 mg 12 h 组比较, 两组均能在治疗 12 h 后显著降低患者血清内毒素、超敏 C 反应蛋白和 TNF- α 水平, 但静滴组较腹腔灌洗组下降更显著。而臧辉等^[30]报道将 60 例重症急性胰腺炎患者均分 3 组, 与 20 例基础治疗组比较, 氧化苦参碱 200 mg 腹腔灌洗 12 h 组和灌肠 12 h 组均在治疗 6 h 时患者血清内毒素、超敏 C 反应蛋白、TNF- α 和 IL-1 β 水平显著下降, 灌肠组的作用较腹腔灌洗组更强。

李军等^[31]报道 90 例重症急性胰腺炎患者均接受早期肠内营养治疗和基础治疗, 并均分 3 组, 其中 30 例再接受氧化苦参碱 200 mg 灌肠 12 h, 另外 30 例接受氧化苦参碱 200 mg 腹腔灌洗 12 h, 结果灌肠组、腹腔灌洗组有效率均高于对照组; 灌肠组降低患者血白细胞数、内毒素和 TNF- α 水平较腹腔灌洗组更强; 急性生理标准评分 (APACHE) 均低于对照组; 住院时间均少于对照组; 继发感染发生率、多器官功能障碍综合征发生率、死亡率均低于对照组。可见氧化苦参碱灌肠较腹腔灌洗治疗效果更理想。

3.2 联合用药

周秀丽等^[32]报道 28 例重症急性胰腺炎患者均 iv 或 sc 生长抑素类似物奥曲肽 0.6 mg/d, 其中 14 例再 iv 氧化苦参碱 600 mg/d 治疗 5~7 d, 结果加用氧化苦参碱组的腹痛症状缓解所需时间、首次排便所需时间较单用奥曲肽组显著缩短; APACHE 评分显著降低; 平均住院时间显著缩短; 并发症发生率由 41.3% 降至 29.7%。

吴培信等^[33]报道 40 例重症急性胰腺炎患者均泵入乌司他丁 120 万单位, 每 6 小时 1 次, 其中 20 例再 iv 氧化苦参碱 600 mg/d, 结果治疗 7 d, 加用氧化苦参碱组的治愈率 80% 明显高于不加用组的 52%; 两组的血清淀粉酶、血糖、白细胞数均下降, 血清钙均升高, 也是加用氧化苦参碱组效果更好; 加用组患者的腹痛腹胀缓解所需时间、首次排便所需时间、APACHE-II 评分、平均住院时间、并发症发生率均显著少于不加用氧化苦参碱组。

任鹏程等^[34]报道 104 例老年急性胰腺炎患者均 iv 乌司他丁每 12 小时 10 万单位, 其中 50 例再 iv 氧化苦参碱 600 mg/d, 治疗 2 周, 结果治疗 1、2 周

后, 两组患者血清淀粉酶、C 反应蛋白、白细胞数、炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平均较治疗前明显下降, 加用氧化苦参碱组较不加用组作用更显著; 加用组腹痛缓解所需时间、APACHE-II 评分、平均住院时间均明显低于不加用组; 总有效率为 94.0%, 显著高于不加用组的 79.6%; 并发症发生率为 14.0%, 显著低于不加用组的 35.2%。

孙继芬等^[2]报道 185 例老年重症急性胰腺炎患者均接受基础治疗, 其中 60 例 im 氧化苦参碱 400~600 mg/d, 另外 60 例 iv 乌司他丁 20 万单位/d, 另外 65 例为两药联用组, 均治疗 2 周, 结果治疗后第 5 天联用组血清淀粉酶水平显著低于氧化苦参碱组和乌司他丁组; 治疗第 10 天联用组患者血清淀粉酶、白细胞数显著低于氧化苦参碱组和乌司他丁组, 而血钙水平显著高于氧化苦参碱组和乌司他丁组; APACHE-II 评分显著低于氧化苦参碱组和乌司他丁组; 总有效率为 89.23%, 显著高于氧化苦参碱组的 70.00% 和乌司他丁组的 66.77%; 并发症发生率为 12.31%, 显著低于氧化苦参碱组的 76.67% 和乌司他丁组的 50.00%。杨俊奎^[35]报道 im 氧化苦参碱 400~600 mg/d, 能使 iv 乌司他丁 20 万单位/d 对照组的总有效率由 82.50% 显著提高到 95.00%; 降血糖、血清淀粉酶和白细胞数以及提高血钙水平更优于对照组。

马德渊等^[36]报道 120 例重症胰腺炎患者均给予基础治疗并泵入生长抑素 250 μ g/h 和 iv 乌司他丁每 12 小时 20 万单位治疗, 其中 60 例再 iv 氧化苦参碱 150 mg/d, 结果总有效率为 93.33%, 明显高于不加用氧化苦参碱组的 80.00%; 腹痛缓解所需时间、首次排便所需时间、血清淀粉酶恢复正常所需时间、白细胞数恢复正常所需时间均显著短于不加用组; 血清二胺氧化酶、D-乳酸、内毒素、IL-6、IL-1 和 HMGB1 也均显著低于不加用组, 说明加用氧化苦参碱可增强生长抑素、蛋白酶抑制剂治疗重症急性胰腺炎的疗效, 下调炎性细胞因子的表达, 改善患者的肠黏膜屏障功能。可见氧化苦参碱联合用药协同增效时, 仅需与一种生长抑素类药物或蛋白酶抑制剂联合使用即可, 不必 3 种药物同时联用。

4 结语

氧化苦参碱具有防治急慢性胰腺炎的作用, 其作用机制是: 通过上调 miR-211-5p 的表达阻断 TLR4/TNF- α 、JAK2/STAT 信号通路, 抑制 TGF- β 1 及其 II 受体的表达, 从而下调 NLRP3、炎性细胞因

子和细胞外基质的表达, 减轻胰腺细胞受损和纤维化; 也可通过上调肠黏膜组织的闭合蛋白-1, 改善肠黏膜屏障功能, 保护胰腺细胞。临床试验发现氧化苦参碱 po、灌肠、iv 和 im 都能治疗急性胰腺炎, 也能增强奥曲肽或乌司他丁治疗急性胰腺炎的临床疗效。氧化苦参碱治疗急性胰腺炎的疗效已得到证实。动物实验显示氧化苦参碱能防治慢性胰腺炎纤维化, 临床医师应把研究重心从治疗急性胰腺炎转向防治胰腺纤维化上, 因为慢性胰腺炎患者数大大超过急性胰腺炎患者, 且无理想的治疗手段。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 孙继芬, 张志强, 臧辉, 等. 氧化苦参碱联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎老年患者的临床观察 [J]. 河北医药, 2017, 39(8): 1183-1185.
- [3] 夏时海. 氧化苦参碱在防治胰腺纤维化的研究前景及临床应用价值 [J]. 世界华人消化杂志, 2020, 28(17): 819-826.
- [4] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱的药理学研究进展 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(9): 1903-1911.
- [5] 褚卫建, 李海军. 氧化苦参碱对急性坏死性胰腺炎大鼠血清 TNF- α 和 IL-10 的作用 [J]. 浙江临床医学, 2005, 7(12): 1237-1238.
- [6] 李海军, 庞作良, 王晓文, 等. 氧化苦参碱对急性坏死性胰腺炎大鼠血清和胰腺组织中炎性介质的影响 [J]. 新疆医科大学学报, 2007, 30(4): 368-371.
- [7] 庄建伟, 房栋, 张红光. 氧化苦参碱干预急性出血性坏死性胰腺炎大鼠 TNF- α mRNA 和 IL-1 β mRNA 的表达 [J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(4): 59-61.
- [8] Ren J D, Ma J, Hou J, et al. Hydrogen-rich saline inhibits NLRP3 inflammasome activation and attenuates experimental acute pancreatitis in mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 930894.
- [9] 陈伟, 许威, 向晓辉, 等. 氧化苦参碱对脂多糖诱导的胰腺星状细胞 NOD 样受体蛋白 3 活化的影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(11): 2159-2164.
- [10] 李仁礼, 向晓辉, 周子栋, 等. 氧化苦参碱对过氧化氢刺激的胰腺腺泡细胞高迁移率蛋白 B1 表达和释放的影响 [J]. 中华胰腺病杂志, 2020, 20(1): 27-32.
- [11] 邱瑶, 夏时海, 齐莉, 等. 氧化苦参碱诱导慢性胰腺炎大鼠胰腺细胞凋亡的实验研究 [J]. 武警医学, 2010, 21(4): 327-330.
- [12] 王昱良, 郑永清, 夏时海, 等. 氧化苦参碱对慢性胰腺

- 炎胰腺组织中 I 型胶原及 α -SMA 的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(13): 1331-1336.
- [13] 苏丽婷, 夏时海, 郑永清. 转化生长因子 β 1 II 型受体在大鼠慢性胰腺炎中的表达及氧化苦参碱对其的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(2): 121-125.
- [14] 陈伟, 向晓辉, 田艳. 氧化苦参碱抗大鼠胰腺星状细胞纤维化作用机制研究 [J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(8): 12-16.
- [15] 陈凯, 荣亚梅, 曹卫丽, 等. 氧化苦参碱对 TGF- β 1 刺激的胰腺星状细胞 Smad 通路相关因子表达的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(12): 1883-1889.
- [16] 李嫚华, 陈凯, 夏时海, 等. 氧化苦参碱通过促进胰腺星状细胞株中 Gli2 表达发挥抗胰腺纤维化作用 [J]. 中草药, 2018, 49(13): 3069-3073.
- [17] 刘百庆, 张斌, 夏时海, 等. 氧化苦参碱对胰腺癌细胞上皮间质转化及 Gli2 表达影响 [J]. 遵义医学院学报, 2018, 41(6): 704-709, 715.
- [18] 李嫚华, 许威, 张青, 等. 氧化苦参碱对 TGF- β 1 诱导的 PANC-1 细胞 Smad3/Gli1 通路相关因子表达的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(24): 5200-5205.
- [19] 陈凯, 张青, 夏时海, 等. 氧化苦参碱下调 ZNF580 以抑制 LTC-14 细胞分泌细胞外基质的分子机制研究 [J]. 天津医药, 2019, 47(4): 376-381.
- [20] 张斌, 许威, 夏时海, 等. 氧化苦参碱抑制 DBTC 刺激的胰腺腺泡细胞中上皮间质转化相关蛋白及 T β RII 和 p-Smad2/3 表达 [J]. 遵义医学院学报, 2017, 40(5): 531-535.
- [21] 荣亚梅, 夏时海, 向晓辉, 等. 氧化苦参碱对胰腺星状细胞中脂多糖诱导的 NF- κ B 表达的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(5): 761-766.
- [22] 荣亚梅. 氧化苦参碱对脂多糖诱导的胰腺星状细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路的调节作用 [D]. 天津: 天津医科大学, 2015.
- [23] 李如月, 向晓辉, 张斌, 等. 氧化苦参碱通过胰腺星状细胞中 miRNA-211-5p 调节 TLR4/NF- κ B 通路调控炎症反应 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(4): 540-547.
- [24] 徐丽琴. 氧化苦参碱对急性胰腺炎患者外周血 TNF- α , IL-1 和 IL-6 水平影响及临床疗效观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(12): 641-643.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 迟海波, 张志强, 柳青峰, 等. 早期氧化苦参碱灌肠结合肠内营养治疗重症急性胰腺炎的效果观察 [J]. 中国医学工程, 2016, 24(2): 29-30.
- [28] 吴杰, 荣大庆, 柳青峰, 等. 腹腔镜下氧化苦参碱腹腔灌洗对重症急性胰腺炎肠黏膜屏障损伤的作用 [J]. 腹腔镜外科杂志, 2013, 18(6): 415-418.
- [29] 李军, 张志强, 臧辉, 等. 腹腔镜下氧化苦参碱灌洗与氧化苦参碱静滴治疗重症急性胰腺炎的临床效果对比 [J]. 中国医学工程, 2016, 24(3): 23-25.
- [30] 臧辉, 张志强, 柳青峰, 等. 腹腔镜下氧化苦参碱灌洗与氧化苦参碱灌肠治疗重症急性胰腺炎的临床效果对比 [J]. 中国医学工程, 2016, 24(1): 22-23.
- [31] 李军, 张志强, 臧辉, 等. 氧化苦参碱不同应用方式结合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的效果观察 [J]. 医学理论与实践, 2016, 29(6): 758-760.
- [32] 周秀丽, 常丽丽, 董会敏. 奥曲肽联合氧化苦参碱治疗重症急性胰腺炎疗效观察 [J]. 河北医药, 2007, 29(10): 1074-1075.
- [33] 吴培信, 李泰辉. 乌司他丁联合苦参碱治疗重症急性胰腺炎的疗效观察 [J]. 广东医学院学报, 2011, 29(2): 162-164.
- [34] 任鹏程, 张登军. 氧化苦参碱联合乌司他丁治疗老年急性胰腺炎临床研究 [J]. 中国药业, 2018, 27(17): 66-68.
- [35] 杨俊奎. 氧化苦参碱联合乌司他丁治疗老年重症急性胰腺炎的疗效分析 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(5): 200-201.
- [36] 马德渊, 李山林, 李艳秋. 生长抑素乌司他丁联合氧化苦参碱对重症胰腺炎肠黏膜屏障损伤的改善及 HMGB1 水平的影响 [J]. 河北医学, 2020, 26(11): 1877-1881.

[责任编辑 解学星]