

川芎嗪防治急性胰腺炎作用机制的研究进展

蒋怀春, 陈跃菊*, 夏达建, 王苹

重庆市大足区人民医院 急诊科, 重庆 402360

摘要: 急性胰腺炎具有发病迅速、并发症多、死亡率高等特点。川芎嗪可通过促进细胞凋亡、纠正微循环障碍、减轻炎症反应、减轻脂质过氧化反应、抑制脂多糖/Toll 样受体 4 信号通路、保护小肠黏膜屏障功能发挥防治急性胰腺炎的作用。归纳了川芎嗪防治急性胰腺炎的作用机制, 为急性胰腺炎的治疗提供参考。

关键词: 川芎嗪; 急性胰腺炎; 细胞凋亡; 微循环障碍; 炎症反应; 脂质过氧化反应; 小肠黏膜屏障功能

中图分类号: R285; R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)03-0797-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.03.044

Research progress on mechanism of ligustrazine in prevention and treatment of acute pancreatitis

JIANG Huaichun, CHEN Yueju, XIA Dajian, WANG Ping

Department of Emergency, The People's Hospital of Dazu, Chongqing, Chongqing 402360, China

Abstract: Acute pancreatitis is characterized by fatal, pathogenic and high mortality. Ligustrazine can play a role in prevention and treatment of acute pancreatitis by promoting cell apoptosis, correcting microcirculation disorders, alleviating inflammatory reactions, reducing lipid peroxidation, inhibiting LPS/TLR4 signaling pathways, and protecting the intestinal mucosal barrier function. This article summarizes the mechanism of ligustrazine in prevention and treatment of acute pancreatitis, providing reference for the treatment of acute pancreatitis.

Key words: ligustrazine; acute pancreatitis; cell apoptosis; microcirculation disorder; inflammatory reaction; lipid peroxidation; intestinal mucosal barrier function

急性胰腺炎是以胰腺自身坏死为主要特征的全身性疾病, 严重者可诱发多脏器功能障碍, 具有发病迅速、并发症多、死亡率高等特点^[1]。在急性胰腺炎的辅助治疗中, 中药具有成本低、药理作用广泛、不良反应少、疗效确切等优点^[2]。川芎嗪是从川芎中分离的生物碱, 具有抗氧化、抗炎、抗纤维化、免疫调节、抑制细胞内钙离子释放、清除氧自由基等作用, 常用于多种血管疾病的治疗^[3-4]。川芎嗪可通过促进细胞凋亡、纠正微循环障碍、减轻炎症反应、减轻脂质过氧化反应、抑制脂多糖/Toll 样受体 4 (LPS/TLR4) 信号通路、保护小肠黏膜屏障功能发挥防治急性胰腺炎的作用。本文归纳了川芎嗪防治急性胰腺炎的作用机制, 为急性胰腺炎的治疗提供参考。

1 促进细胞凋亡

1.1 促进胰腺细胞凋亡

细胞凋亡是自身程序生理学死亡过程, 可清理损伤细胞, 促使周围组织功能的恢复, 还能延缓急性胰腺炎的发展^[5]。1 项川芎嗪治疗大鼠急性胰腺炎的实验发现, 40、80 mg/kg 川芎嗪能显著降低大鼠血清淀粉酶、C-反应蛋白 (CRP)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-6 水平, 显著减轻胰腺组织坏死、出血、炎性细胞浸润、间质水肿、结构紊乱的病理改变, 提高 Bax 基因的表达, 提高胰腺组织的凋亡指数, 结果表明, 川芎嗪可通过促进胰腺细胞凋亡发挥治疗急性胰腺炎的作用^[6]。徐升强等^[7]使用川芎嗪治疗

收稿日期: 2023-09-18

基金项目: 重庆市大足区科技发展的项目 (DZKJ-2021ACC1014)

作者简介: 蒋怀春 (1987—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为急危重症护理。E-mail: jianghuaichun2023@163.com

*通信作者: 陈跃菊 (1989—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为急危重症护。E-mail: 513059926@qq.com

大鼠急性胰腺炎,发现 80 mg/kg 川芎嗪能显著提高大鼠的生存率,呈时间相关性降低血清中淀粉酶(AMY)、丙二醛(MDA)水平,提高超氧化物歧化酶(SOD)的水平,降低血清血栓素 $B_2/6$ -酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ 比值,显著降低胰腺水肿、出血、炎症细胞浸润、脂肪坏死、间质血管坏死等病理学改变,显著提高胰腺细胞的凋亡指数水平,结果表明,川芎嗪可通过促进急性胰腺炎腺泡细胞凋亡发挥治疗作用。1 项川芎嗪预处理胰腺炎大鼠的实验发现,50 mg/kg 川芎嗪能显著延长大鼠的生存时间,降低 24 h 死亡率,显著减轻胰腺水肿、腺泡中性粒细胞浸润、出血、坏死等胰腺病理损伤,有效促进胰腺细胞凋亡,证实川芎嗪能通过促进细胞凋亡防治急性胰腺炎的作用^[8]。

1.2 抑制 p38/细胞外信号调节激酶(ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路

应激激活蛋白激酶 ERK 和 p38 是在哺乳动物细胞应激激活下的新型信号级联因子,能够诱导细胞因子的产生,抑制 p38/ERK/MAPK 通路,加速细胞凋亡^[9]。Chen 等^[10]使用雨蛙素建立大鼠急性胰腺炎模型,结果显示,150 mg/kg 川芎嗪能显著降低大鼠血清中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的水平,显著降低 p38、ERK 的磷酸化,上调 p53 和 cleaved caspase3 的表达,显著提高胰腺腺泡细胞的凋亡率,降低髓过氧化物酶(MPO)活性,呈时间相关性降低炎症因子水平,结果表明,川芎嗪可通过抑制 p38、ERK 活化促进腺泡细胞凋亡,降低急性胰腺炎的损伤。

1.3 调节 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白/B 淋巴细胞瘤 2(Bax/Bcl-2)的表达

肾损伤是导致急性胰腺炎死亡的重要原因,上调 Bcl-2 和下调 Bax 的表达能抑制细胞凋亡,对改善急性胰腺炎预后具有积极意义^[11]。奉镭等^[12]采用川芎嗪预处理重症胰腺炎大鼠,60 mg/kg 川芎嗪能显著降低肾小球血管瘀血、肾小管肿胀、坏死、结构不清、管腔闭锁、炎症浸润等病理改变,显著降低血淀粉酶、Cr、BUN 水平,显著降低肾组织的凋亡指数,提高 Bax/Bcl-2 的水平,结果表明,川芎嗪可通过调节 Bax/Bcl-2 的表达降低急性胰腺炎引起的损伤。杨丹等^[13]使用川芎嗪注射液治疗重型急性胰腺炎肾损伤大鼠,60 mg/kg 川芎嗪能降低 BUN、Cr、AMY 水平,有效减轻肾小管坏死、界限不清、炎症细胞浸润、肿胀、瘀血等症状病理损伤评分,显著降低肾组织的细胞凋亡指数,促进 Bax

表达和降低 Bcl-2 蛋白表达,表明川芎嗪可通过促进 Bcl-2 蛋白的表达对急性胰腺炎发挥防治作用。

2 纠正微循环障碍

微循环障碍是导致急性胰腺炎发生、发展的重要原因,急性胰腺炎可造成胰腺、肺、肾、结肠等部位发生不同程度的微循环障碍,提高多脏器功能不全综合征的风险^[14]。党胜春等^[15]使用川芎嗪治疗牛磺胆酸钠建立的急性坏死性胰腺炎大鼠,60 mg/kg 川芎嗪能有效提高肺组织的血流量,降低肺湿/干质量,提高肺组织中 MPO 活性,减轻胰腺组织肿胀、细胞核消失、结构异常、胰腺组织坏死、炎症细胞浸润等病理学改变,还可以降低肺组织水肿、炎症细胞浸润、出血等病理学损伤,表明川芎嗪可通过改善微循环障碍以减轻胰腺、肺组织的损伤。Dang 等^[16]使用 100 mg/kg 川芎嗪治疗牛磺胆酸钠诱导大鼠急性坏死性胰腺炎,大鼠血流量得到显著提高,胰腺的病理改变得到显著减轻,血清 IL-1 β 、MPO 活性显著降低,结果证实,川芎嗪可通过改善微循环障碍减轻急性胰腺炎胃、胰腺的损伤。Zhang 等^[17]使用川芎嗪治疗牛磺胆酸钠诱导大鼠急性坏死性胰腺炎,发现 80 mg/kg 川芎嗪能显著降低 BUN、Cr 水平,提高血栓素/前列环素的水平和肾血流量,提示川芎嗪可通过改善肾微循环障碍减轻急性坏死性胰腺炎引起的胰腺和肾脏损伤。康敏等^[18]将 80 mg/kg 川芎嗪用于重症急性胰腺炎大鼠,发现川芎嗪能显著降低淀粉酶水平,提高胰腺、胰头、胰管、门静脉、脾系膜处动脉血流速度,提示川芎嗪可通过增加胰腺组织的血流灌注,纠正胰腺局部微循环障碍,发挥减轻急性胰腺炎损伤的作用。

3 减轻炎症反应

3.1 阻止核因子- κ B(NF- κ B)活化

急性胰腺炎早期腺泡细胞中 NF- κ B 被激活,可增加多个促炎基因的表达,增加血管通透性,诱导血栓形成和出血,加剧胰腺组织坏死^[19]。Chen 等^[20]使用川芎嗪治疗天青素诱导的大鼠急性胰腺炎,10 mg/kg 川芎嗪可显著降低胰腺组织坏死评分,降低胰腺水肿、出血、白细胞浸润程度,降低血清 IL-6、TNF- α 、淀粉酶水平,促使胰腺组织细胞凋亡,抑制胰腺组织中 NF- κ B 的活化,证实川芎嗪可通过阻止 NF- κ B 活化降低急性胰腺炎的炎症反应。

3.2 调节炎症因子的分泌

急性胰腺炎的早期炎症反应与胰腺、胰周巨噬细胞活化有关,可介导多种炎症因子的释放,加剧

胰腺组织的炎症损伤^[21]。万红宇等^[22]使用川芎嗪治疗大鼠重症急性胰腺炎,结果 80 mg/kg 川芎嗪能显著降低大鼠的死亡率,延长平均生存时间,显著降低大鼠的腹水量和淀粉酶水平,呈时间相关性降低血清中 TNF- α 、IL-6 水平和胰腺病理损伤评分,升高 IL-10 水平,提示川芎嗪可通过调节炎症因子的分泌减轻急性胰腺炎的病理损伤。王琳等^[23]采用川芎嗪治疗大鼠重症胰腺炎,发现 20 mg/kg 川芎嗪有助于减轻胰腺腺体肥大、坏死、出血、结构紊乱、炎症细胞浸润等病理学改变,显著降低血清淀粉酶、IL-6、TNF- α 水平,降低胰腺组织湿/干比值,结果证实,川芎嗪可通过减轻炎症反应以降低急性胰腺炎的并发症和死亡率。乌日娜等^[24]在川芎嗪干预重症急性胰腺炎大鼠的实验中发现,100 mg/kg 川芎嗪能减轻牛磺胆酸钠引起的胰腺腺泡细胞坏死、炎症细胞浸润、间质水肿、结构紊乱、出血坏死等病理改变,还可降低脑组织神经元水肿和炎症细胞浸润,降低血清淀粉酶水平,降低脑组织水肿量、血管白细胞聚集附壁计数,降低脑组织匀浆中 MDA、TNF- α 、IL-1 β 水平,提示川芎嗪可通过减轻多种炎症因子的分泌以减轻急性胰腺炎的脑组织损伤。牟燕飞等^[25]以川芎嗪治疗大鼠重症急性胰腺炎,60 mg/kg 川芎嗪能显著降低胰腺组织病理评分和血清中 TNF- α 、IL-6、淀粉酶、Cr、BUN 水平,提高血清中 IL-10 水平,显著减轻腹腔积液量和肾组织细胞凋亡指数,表明川芎嗪可通过降低炎症介质的分泌减轻急性胰腺炎的肾损伤。1 项川芎嗪治疗重症急性胰腺炎大鼠的实验发现,40、80 mg/kg 川芎嗪呈时间、浓度相关性降低大鼠血清中 CRP、淀粉酶水平,抑制 IL-6、TNF- α 表达,促进 IL-10 表达,降低大鼠的腹水量和胰腺 Kusseke 病理评分,提示川芎嗪可显著降低炎症反应减轻胰腺损伤^[26]。

4 减轻脂质过氧化反应

脂质过氧化反应是急性胰腺炎的重要病理基础,在胰腺缺血损伤后,可产生大量氧化自由基,造成胰腺组织损伤^[27]。采用川芎嗪治疗牛磺胆酸钠建立的重症急性胰腺炎大鼠的实验发现,80 mg/kg 川芎嗪能降低胰腺肿胀、弥漫性紫黑色斑片等病理学损伤,降低 AMY、MDA 水平,提高 SOD 水平,结果表明,川芎可通过减轻脂质过氧化反应对急性胰腺炎发挥治疗作用^[28]。

5 抑制 LPS/TLR4 信号通路

LPS/TLR4 参与急性胰腺炎的发生、发展,能促

使大量炎症因子的释放,还能造成胰腺腺泡细胞中钙离子超载,加剧胰腺损伤^[29]。史玉等^[30]使用川芎嗪治疗重症急性胰腺炎大鼠,100 mg/kg 川芎嗪能显著降低血清中 LPS 水平,降低腺泡细胞中钙离子浓度和胰腺 TLR4 阳性面积,结果表明,川芎嗪可通过抑制 LPS/TLR4 信号通路阻止钙离子超载,发挥治疗目的。

6 保护小肠黏膜屏障功能

由于重症急性胰腺炎肠黏膜屏障受损,内毒素可通过血液、淋巴管进入其他组织,对小肠黏膜、脾脏和胸腺造成不同程度的病理损伤,肠道免疫和屏障功能的受损又可进一步导致小肠黏膜损伤和通透性增加,从而形成恶性循环,加重病情发展^[31]。Zhang 等^[32]使用 100 mg/kg 川芎嗪治疗重症急性胰腺炎大鼠,发现川芎嗪有助于降低大鼠的死亡率,降低血清淀粉酶、胸腺、淋巴结、小肠的病理损伤评分,结果证实川芎嗪可保护小肠黏膜的屏障功能,降低急性胰腺炎的病理改变。

7 结语

川芎嗪可通过促进细胞凋亡、纠正微循环障碍、减轻炎症反应、减轻脂质过氧化反应、抑制 LPS/TLR4 信号通路、保护小肠黏膜屏障功能发挥防治急性胰腺炎的作用。但川芎嗪在急性胰腺炎患者的作用机制尚不明确,对人体的毒效关系需进一步确认。目前川芎嗪用于急性胰腺炎仍以基础研究为主,虽有少量川芎嗪用于临床研究,但总体证据不足,需要更多多样本、多中心、随机对照临床研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mederos M A, Reber H A, Girgis M D. Acute pancreatitis: A review [J]. *JAMA*, 2021, 325(4): 382-390.
- [2] Li J, Zhang S, Zhou R, et al. Perspectives of traditional Chinese medicine in pancreas protection for acute pancreatitis [J]. *World J Gastroentero*, 2017, 23(20): 3615.
- [3] Alotaibi N H, Alharbi K S, Alzarea A I, et al. Pharmacological appraisal of ligustrazine based cyclohexanone analogs as inhibitors of inflammatory markers [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 147: 105299.
- [4] Jiang Y, Chen K. Pharmacological roles of ligustrazine in cardio-cerebrovascular systems and its progress in researches of clinical application [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2013, 33(5): 707-711.
- [5] Wang N, Ma J, Ren Y, et al. Secreted klotho from exosomes alleviates inflammation and apoptosis in acute

- pancreatitis [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(6): 3375.
- [6] 周春立, 顾振纶, 梁中琴, 等. 川芎嗪诱导急性胰腺炎胰腺细胞凋亡及其机制的初步研究 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2011, 20(11): 1013-1015.
- [7] 徐升强, 贾岷. 川芎嗪对急性胰腺炎大鼠细胞凋亡的影响 [J]. 微循环学杂志, 2009, 19(2): 25-28.
- [8] 吴彪, 王春友. 细胞凋亡在急性胰腺炎发病中的作用及川芎嗪对其影响 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2005, 11(1): 23-26.
- [9] Samuel I, Zaheer A, Fisher R A. *In vitro* evidence for role of ERK, p38, and JNK in exocrine pancreatic cytokine production [J]. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10(10): 1376-1383.
- [10] Chen J L, Chen J M, Wang X, *et al.* Ligustrazine alleviates acute pancreatitis by accelerating acinar cell apoptosis at early phase via the suppression of p38 and Erk MAPK pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 82: 1-7.
- [11] Evans J D, Cornford P A, Dodson A, *et al.* Detailed tissue expression of bcl-2, bax, bak and bcl-x in the normal human pancreas and in chronic pancreatitis, ampullary and pancreatic ductal adenocarcinomas [J]. *Pancreatology*, 2001, 1(3): 254-262.
- [12] 奉镭, 穆小松, 刘翼, 等. 川芎嗪对重症胰腺炎大鼠肾细胞凋亡的影响 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(1): 36-39.
- [13] 杨丹, 唐静, 沈文拥, 等. 川芎嗪注射液对重型急性胰腺炎肾损伤大鼠肾功能的保护作用及机制研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(31): 3421-3425.
- [14] Tomkötter L, Erbes J, Trepte C, *et al.* The effects of pancreatic microcirculatory disturbances on histopathologic tissue damage and the outcome in severe acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2016, 45(2): 248-253.
- [15] 党胜春, 张建新, 瞿建国, 等. 川芎嗪对大鼠急性坏死性胰腺炎肺损伤的保护作用 [J]. 华西药学杂志, 2005, 20(6): 483-486.
- [16] Dang S C, Zhang J X, Qu J G, *et al.* Ligustrazine alleviates gastric mucosal injury in a rat model of acute necrotizing pancreatitis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2007, 6(2): 213-218.
- [17] Zhang J X, Dang S C, Qu J G, *et al.* Ligustrazine alleviates acute renal injury in a rat model of acute necrotizing pancreatitis [J]. *World J Gastroentero*, 2006, 12(47): 7705.
- [18] 康敏, 商亚娟, 王成果, 等. 川芎嗪对重症急性胰腺炎大鼠腹腔器官血流的影响 [J]. 医学研究杂志, 2008, 37(12): 102-104.
- [19] Jakkampudi A, Jangala R, Reddy B R, *et al.* NF- κ B in acute pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential [J]. *Pancreatology*, 2016, 16(4): 477-488.
- [20] Chen L Y, Chen Y J, Yun H, *et al.* Tetramethylpyrazine (TMP) protects rats against acute pancreatitis through NF- κ B pathway [J]. *Bioengineered*, 2019, 10(1): 172-181.
- [21] Makhija R, Kingsnorth A N. Cytokine storm in acute pancreatitis [J]. *J Hepato-Biliary-Pan*, 2002, 9: 401-410.
- [22] 万红宇, 田怡, 赵娟. 高压氧联合川芎嗪对重症急性胰腺炎模型大鼠的疗效及其作用机制 [J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2020, 27(1): 79-82.
- [23] 王琳, 邢淑芳. 川芎嗪治疗重症急性胰腺炎的实验研究 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(7): 842-844.
- [24] 乌日娜, 赵海平, 胡文秀. 川芎嗪对重症急性胰腺炎大鼠脑损伤保护作用的实验研究 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012, 19(7): 761-764.
- [25] 牟燕飞, 穆小松, 唐显军, 等. 川芎嗪防治大鼠重症急性胰腺炎肾损伤机制研究 [J]. 中国药业, 2018, 27(22): 11-13.
- [26] 周春立, 顾振纶, 梁中琴, 等. 川芎嗪对大鼠重症急性胰腺炎的验研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2011, 31(10): 3-6.
- [27] Ferreira L, Pérez - González N, Llanillo M, *et al.* Acute pancreatitis decreases pancreas phospholipid levels and increases susceptibility to lipid peroxidation in rat pancreas [J]. *Lipids*, 2002, 37(2): 167-171.
- [28] 姚福军, 刘宇鹏, 李双成. 川芎嗪对牛磺胆酸钠诱导重症急性胰腺炎大鼠脂质过氧化的影响 [J]. 基础医学与临床, 2009, 29(12): 1325-1326.
- [29] Sharif R, Dawra R, Wasiluk K, *et al.* Impact of toll-like receptor 4 on the severity of acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury in mice [J]. *Gut*, 2009, 58(6): 813-819.
- [30] 史玉, 郭永泽, 王建华, 等. 川芎嗪对重症急性胰腺炎大鼠的治疗作用及其机制 [J]. 山东医药, 2016, 12(1): 33-34.
- [31] Li H, Fan X, Chen Y, *et al.* Early prediction of intestinal mucosal barrier function impairment by elevated serum procalcitonin in rats with severe acute pancreatitis [J]. *Pancreatology*, 2016, 16(2): 211-217.
- [32] Zhang X P, Jiang J, Cheng Q H, *et al.* Protective effects of ligustrazine, kakonein and *Panax Notoginsenoside* on the small intestine and immune organs of rats with severe acute pancreatitis [J]. *Hepatob Pancreat Dis*, 2011, 10(6): 632-637.

【责任编辑 解学星】