

大黄素防治急性胰腺炎的药理作用研究进展

周岚¹, 李均艳^{2*}, 叶欣³, 王雨辰⁴

1. 常州市武进中医医院 护理部, 江苏 常州 213161

2. 常州市武进中医医院 临床药理学室, 江苏 常州 213161

3. 常州市武进中医医院 普外科, 江苏 常州 213161

4. 常州市武进中医医院 骨科, 江苏 常州 213161

摘要: 急性胰腺炎是最常见的胃肠道急重症, 由于缺乏特效的药物, 其发病率和死亡率均较高。大黄素是大黄中的主要有效成分, 具有多种药理作用, 可通过降低炎症反应、降低胰腺组织细胞凋亡、保护肠道屏障功能、降低氧化应激反应、调节免疫平衡、降低消化酶分泌多途径、多靶点控制急性胰腺炎的病情发展, 减轻胰腺组织的损伤。总结了大黄素防治急性胰腺炎的药理作用研究进展, 为大黄素的临床应用提供参考。

关键词: 大黄素; 急性胰腺炎; 炎症反应; 细胞凋亡; 肠道屏障功能; 氧化应激反应; 免疫平衡; 消化酶分泌

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)10-2717-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.10.045

Research progress on the pharmacological effects of emodin in prevention and treatment of acute pancreatitis

ZHOU Lan¹, LI Junyan², YE Xin³, WANG Yuchen⁴

1. Department of Nursing, Wujin Hospital of TCM, Changzhou 213161, China

2. Department of Clinical Pharmacy, Wujin Hospital of TCM, Changzhou 213161, China

3. General Surgery, Wujin Hospital of TCM, Changzhou 213161, China

4. Department of Orthopedics, Wujin Hospital of TCM, Changzhou 213161, China

Abstract: Acute pancreatitis is the most common gastrointestinal acute and severe disease, but its incidence rate and mortality are high due to the lack of specific drugs. Emodin is the main active ingredient in *Rhei Radix et Rhizoma* and has various pharmacological effects. Emodin can control the progression of acute pancreatitis and alleviate pancreatic tissue damage by reducing inflammation response, decreasing pancreatic tissue cell apoptosis, protecting intestinal barrier function, reducing oxidative stress response, regulating immune balance, and lowering digestive enzyme secretion through multiple pathways and targets. This article summarizes the research progress on the pharmacological effects of emodin in prevention and treatment of acute pancreatitis, providing reference for the clinical application of emodin.

Key words: emodin; acute pancreatitis; inflammatory response; cell apoptosis; intestinal barrier function; oxidative stress response; immune balance; digestive enzyme secretion

急性胰腺炎是目前外科急腹症中最难治的疾病之一, 具有发病率高、进展快、风险大的特点, 可造成重症急性胰腺炎、全身炎症反应综合征、多器官功能障碍综合征和多器官衰竭等, 增加患者死亡的风险^[1]。急性胰腺炎的发生与胰腺自身消化、胰腺组织损伤引起的炎症级联反应、炎症介质和血

管活性物质引起的胰腺血液循环障碍、肠道细菌易位导致胰腺继发感染等有关, 但其发病机制尚未完全明确, 临床治疗难度较大^[2]。大黄素是大黄中的主要有效成分, 具有抑菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、肝保护、解除奥迪括约肌痉挛、抑制血管活性物质异常代谢、改善微循环、神经修复、抗凝和抗血栓

收稿日期: 2024-07-27

基金项目: 常州市武进区科技计划项目 (WS201711)

作者简介: 周岚 (1981—), 女, 副主任护师, 本科, 研究方向为外科护理。E-mail: 1293714141@qq.com

*通信作者: 李均艳 (1989—), 女, 江苏常州人, 主管中药师, 硕士, 研究方向为中药临床药学及制剂。

形成等多种药理作用,临床可用于心脑血管疾病、感染性疾病、肝肾疾病的治疗^[3]。大黄素可通过降低炎症反应、降低胰腺组织细胞凋亡、保护肠道屏障功能、降低氧化应激反应、调节免疫平衡、降低消化酶的分泌多途径、多靶点控制急性胰腺炎的病情发展,减轻胰腺组织的损伤。本文总结了大黄素防治急性胰腺炎的药理作用研究进展,为大黄素的临床应用提供参考。

1 降低炎症反应

1.1 抑制炎症介质的释放

炎症介质在重症急性胰腺炎的发生、发展中发挥重要作用,可引起炎症级联放大炎症反应,加重胰腺微循环障碍和组织损伤^[4]。王林等^[5]使用大黄素治疗重症急性胰腺炎大鼠,25 mg/kg 大黄素可降低血浆淀粉酶水平,降低大鼠血浆中白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-8 水平,提高血浆 IL-10 水平,证实大黄素可通过降低炎症介质的释放以降低重症急性胰腺炎的炎症反应。

1.2 抑制核因子- κ B (NF- κ B) 信号激活

NF- κ B 的激活可促使下游诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶-2 (COX-2) 因子的活化,在重症急性胰腺炎发生过程中呈高表达,加重炎症反应程度^[6]。王子孺等^[7]使用 20 mg/kg 大黄素治疗重症急性胰腺炎大鼠,大黄素可通过阻止 NF- κ B-iNOS/COX-2 信号通路的表达显著降低大鼠血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平,减轻胰腺的病理学改变。Yao 等^[8]使用 1 mg/kg 大黄素治疗重症急性胰腺炎大鼠,呈时间相关性降低大鼠血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、淀粉酶、脂肪酶、丙二醛(MDA)的水平,提高超氧化物歧化酶(SOD)的水平,通过抑制 NF- κ B 蛋白的表达以减轻胰腺组织炎性细胞浸润、出血、坏死等病理学损伤,提高大鼠的生存率。

1.3 阻止 Tol 样受体 4 (TLR4) 信号通路表达

TLR4 信号通路可直接作用于单核细胞,促使胰腺内白细胞过度激活,诱导多种炎症因子的分泌,激发全身炎症反应综合征^[9]。龚小军等^[10]使用大黄素治疗重症急性胰腺炎大鼠的研究发现,20 mg/kg 大黄素降低胰腺组织病理学评分,通过抑制单核细胞 TLR4 的表达,进而阻止 IL-6、TNF- α 、二胺氧化酶的水平,减轻炎症反应,改善肠道屏障功能。杨宝晶^[11]使用 2.5 mg/kg 大黄素治疗重症急性胰腺炎小鼠的实验发现,大黄素有助于降低小鼠的死亡率,减轻胰腺病理损伤,降低血清淀粉酶、

脂肪酶的水平,通过阻止 TLR4 信号通路的表达以降低 IL-6、TNF- α 的表达,显著降低小鼠炎症损伤。

1.4 抑制 P2X7/NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 信号通路

活化的 NLRP3 募集下游蛋白 ASC、半胱天冬酶(Caspase)-1 形成 NLRP3 炎症小体,P2X7 激活是 NLRP3 炎症小体激活最有效的刺激因素,通过激活 NF- κ B 信号通路增加 IL-1 β 前体的表达,进一步增强 NLRP3 炎症小体的作用^[12]。Zhang 等^[13]使用 30、60 mg/kg 大黄素呈剂量相关性降低重症急性胰腺炎大鼠的胰腺损伤和腺泡细胞的结构损伤,通过抑制 P2X7/NLRP3 通路相关蛋白的表达显著降低大鼠血清 IL-1 β 、IL-18 的水平,显著减轻重症急性胰腺炎的非感染性炎症反应。1 项大黄素干预 ATP 诱导人胰腺导管细胞株 HPDE6-C7 的实验中,90、45、22.5、11.25、5.625 μ mol/L 大黄素能减轻 ATP 诱导的细胞损伤,抑制 P2X7/NLRP3 通路的表达,降低上清液 IL-1 β 、IL-18 的水平^[14]。Xia 等^[15]使用 60 mg/kg 大黄素干预重症急性胰腺炎大鼠的研究中,大黄素可显著减轻大鼠腹水、肠黏连、肠管扩张、胀气等症状,降低淀粉酶、脂肪酶、IL-18、TNF- α 的水平,证实大黄素可通过抑制 NLRP3 炎症小体活化减轻重症急性胰腺炎的炎症反应。

1.5 抑制 c-Jun 氨基端激酶 (JNK) /p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路

IRE1 α 是储存于内质网的跨膜蛋白,与 Bip 相结合后,可增强内质网应激反应,进一步激活 JNK、MAPK 信号通路,JNK 和 p38 MAPK 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族的成员,可通过凋亡信号调节激酶 1 (ASK1)、TRAF2、Src 激酶、GST π 、MLK3 和其他信号蛋白激活,促进活性氧(ROS)的释放,继而诱导炎症因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 的释放,引发机体炎症反应^[16]。Zhao 等^[17]使用大黄素干预胰腺腺泡 AR42J 细胞的研究中,20、40 μ mol/L 大黄素可降低细胞中蛋白酶、脂肪酶的水平,诱导细胞线粒体膜去极化,显著降低 ASK1/TRAF2 蛋白的表达和 ROS、IL-6、TNF- α 的水平,提示大黄素通过抑制 JNK/p38 MAPK 信号通路以降低炎症反应,发挥抗重症急性胰腺炎作用。Wu 等^[18]使用大黄素治疗胰管和胆管注射牛磺胆酸钠建立重症急性胰腺炎大鼠,30 mg/kg 大黄素有助于减轻胰腺病理评分,降低淀粉酶的水平,减轻胰腺腺泡的超微结构破坏,有助于降低 Bip、IRE1 α 、ASK1、TRAF2 的表

达,阻止胰腺组织中 JNK、p38 MAPK 的磷酸化,结果证实大黄素可通过阻止 IRE1 α 的表达以阻止内质网应激反应激活,降低胰腺组织的炎症损伤。

1.6 抑制 Caspase-1 的表达

Caspase-1 可促使 IL-1 β 、IL-18 的前体转化为活性细胞因子,进而造成肠黏膜和胰腺的炎症损伤^[19]。Ning 等^[20]使用 5 mg/kg 大黄素治疗重症急性胰腺炎大鼠,大黄素可提高大鼠的存活率,降低胰腺组织出血、坏死、炎性浸润、水肿等病理组织学和胰腺超微结构的改变,提示大黄素可通过抑制 Caspase-1 的表达以降低大鼠血清 IL-1 β 、IL-18 的水平,减轻肠黏膜和胰腺的炎性损伤。

1.7 促进 mCD14 的表达

CD14 蛋白是位于吞噬细胞表面的 5 种巨噬细胞受体之一,是巨噬细胞识别的主要受体,参与细胞凋亡和吞噬,能抑制炎症反应,降低重症急性胰腺炎引发的炎症反应^[21]。Ni 等^[22]使用 5 μ g/mL 大黄素治疗全身炎症反应综合征/重症急性胰腺炎大鼠,能显著减轻胰腺的组织病理学改变,提高胰腺巨噬细胞中 mCD14 水平,进而减轻炎症反应程度。

1.8 靶向激活 miR-30a-5p

miR-30a-5p 可通过结合 *HTRA1* 基因的 3'-UTR 来调控其表达,抑制蛋白质翻译,进而调控 HTRA1/TGF- β 1 表达,发挥抗炎活性^[23]。Xiang 等^[24]使用大黄素干预牛磺胆酸钠诱导胰腺腺泡细胞,2.5、5、10、20、40 μ mol/L 大黄素能剂量相关性提高细胞的生存率,降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,下调 HTRA1、TGF- β 1、IL-33、MyD88、TRAF-6 和 NF- κ B 的蛋白表达,通过调控 HTRA1/TGF- β 1 信号通路以减轻胰腺损伤,可靶向激活 MicroRNA-30a-5p 的表达,抑制 HTRA1 的表达,发挥减轻胰腺炎的炎症反应。

1.9 促进中性粒细胞凋亡

细胞中钙离子可激活钙蛋白酶的水平,进而促使中性粒细胞上的 Caspase-12 裂解,促进 Caspase-3 的活化,进而促进中性粒细胞凋亡,中性粒细胞延长凋亡可引起机体发生炎症反应,凋亡的中性粒细胞主要通过吞噬细胞清除,细胞间黏附分子-3 (ICAM-3) 可促进吞噬细胞黏附,促进凋亡细胞清除^[25-26]。Wang 等^[27]使用 10 mg/kg 大黄素治疗重症急性胰腺炎/全身炎症反应综合征大鼠,能降低 IL-6、TNF- α 、淀粉酶的水平,减轻胰腺病理评分,提高血浆中钙离子的水平,提高钙蛋白酶、胱天蛋白酶的水平,通过促进中性粒细胞的凋亡率以显著降

低重症急性胰腺炎引起的全身炎症反应。Ni 等^[28]使用 5 μ g/mL 大黄素治疗重症急性胰腺炎/全身炎症反应综合征大鼠,可减轻大鼠的呼吸急促、皮肤变色、胰腺充血、水肿等症状,提高巨噬细胞 ICAM-3 的水平,增强吞噬细胞的活性和吞噬指数,进而促进中性粒细胞的凋亡,降低炎症反应。

1.10 降低肥大细胞脱颗粒

重症急性胰腺炎早期可造成肠微循环障碍,肠道缺血可促使肥大细胞脱颗粒,促使 IL-6、组胺、类胰蛋白酶等物质的释放,促进炎症反应,进而加重肠功能损伤^[29]。宋贺超等^[30]使用大黄素治疗重症急性胰腺炎大鼠的研究中,10 mg/kg 大黄素可显著降低血清淀粉酶水平,减轻胰腺组织病理学改变,通过降低肠系膜肥大细胞脱颗粒的水平以缓解重症急性胰腺炎的病情发展。

1.11 促进调节性 B 细胞 (Bregs) 的表达

Bregs 可通过分泌抑制性细胞因子或抗体,抑制重症急性胰腺炎过度炎症反应,参与机体免疫应答^[31]。邹蕾等^[32]使用大黄素治疗重症急性胰腺炎,20 mg/kg 大黄素能减轻胰腺组织坏死、出血、炎症细胞浸润、腺泡液外溢等病理改变,提高 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平,降低 CD8⁺ 水平,提高 Bregs 的水平,提高血清 IL-10、TGF- β 1 的水平,提示大黄素通过促进 Bregs 的表达以上调叉头状转录因子 p3 (Foxp3)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 的表达,以减轻重症急性胰腺炎的炎症反应。

2 降低胰腺组织细胞凋亡

2.1 促进 Notch-1/Hes 信号通路

Notch-1/Hes 信号通路参与细胞的增殖和凋亡,该信号通路活化可阻止胰腺组织细胞凋亡^[33]。石占利等^[34]使用大黄素治疗重症急性胰腺炎大鼠实验中,10、20、40 mg/kg 大黄素呈剂量相关性和时间相关性降低淀粉酶和钙离子水平,降低大鼠的死亡率、凋亡指数、病理评分,通过促进 Notch-1/Hes 信号通路以降低胰腺局部细胞凋亡,降低胰腺损伤。

2.2 增强细胞自噬

LC3(B/A)、p62、beclin-1 为自噬蛋白标志物,在启动自噬中发挥重要作用,重症急性胰腺炎可诱导机体发生过度的自噬反应,加重胰腺缺氧、缺血损伤^[35]。Yu 等^[36]研究发现,40 mg/kg 大黄素能显著降低重症急性胰腺炎大鼠的胰腺病理评分和水肿、出血、炎症细胞浸润等组织学改变,降低胰腺自噬空泡的影响,通过降低 LC3(B/A)、p62、beclin-

1 等自噬蛋白的分泌,进而控制细胞自噬过度激活,发挥抗重症急性胰腺炎的作用。

2.3 阻止钙超载

钙超载是急性胰腺炎中腺泡细胞损伤的诱因,可进一步诱导细胞内消化酶过早活化、空泡形成、分泌阻断、细胞骨架紊乱和细胞坏死,激活内质网应激反应,加重胰腺组织细胞凋亡^[37]。Wu 等^[38]使用 5、10、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ 大黄素能降低脂多糖诱导胰腺腺泡细胞 AR42J 中淀粉酶、钙离子超载值,抑制 Bip、PERK、ATF6、IRE1 等内质网应激相关蛋白的水平,进而降低胰腺细胞凋亡和坏死,结果证实大黄素可通过减少钙超载和抑制内质网应激反应降低胰腺腺泡细胞凋亡。

3 保护肠道屏障功能

3.1 阻止肠道黏膜细胞凋亡

肠道屏障受损可通过增加肠道通透性、微生物感染、细菌易位和促炎物质释放来加剧重症急性胰腺炎的严重程度,B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白/B 淋巴细胞瘤 2/半胱天冬酶-3 (Bax/Bcl-2/Caspase-3) 信号通路的活化可造成肠道黏膜细胞凋亡,破坏肠道屏障^[39]。Zhou 等^[40]使用 70 mg/kg 大黄素可降低重症急性胰腺炎小鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 、淀粉酶的水平,显著减轻胰腺坏死、出血、炎症浸润等病理损伤,上调 claudin-4、紧密连接蛋白(ZO-1)、闭合蛋白(occludin)屏障相关蛋白的水平,结果表明大黄素通过下调 Bax/Bcl-2/caspase-3 信号通路以降低肠道黏膜细胞凋亡,对肠道屏障发挥保护作用。

GRP78 是一种热休克蛋白成员,能调节内质网应激反应,其高表达可激发过度内质网应急,使促生存向促凋亡转换^[41]。陈霞等^[42]使用大黄素治疗胰管注射牛磺胆酸钠建立的重症急性胰腺炎大鼠,25 mg/kg 大黄素可显著减轻胰腺组织中炎症细胞浸润、血管壁坏死、腺泡细胞减少、出血,降低肠黏膜细胞凋亡率,可见大黄素可通过降低 GRP78 蛋白表达发挥抗细胞凋亡作用,以保护肠黏膜屏障功能。

miR-218-5p 可通过调控 Ras 同源基因家族成员 A/Rho 激酶(RhoA/ROCK)和 Notch 信号通路活性来调控肠道细胞凋亡,帮助维持上皮细胞数量和更新速度的平衡,降低重症急性胰腺炎引起的肠黏膜细胞凋亡,保护肠道屏障功能^[43]。Tan 等^[44]使用 50 mg/kg 大黄素可减轻重症急性胰腺炎大鼠的胰腺组织损伤,可通过调控 miRNA-218-5p 的表达抑制 RhoA/ROCK1 和 Notch1 通路活性,增强肠道 Notch、

mTOR/Akt 通路活性,抑制凋亡蛋白 Fas、FasL、Bax、Caspase-9、Caspase-3 活性,显著增加 occludin、ZO-1、E-cadherin 蛋白表达,减少肠道上皮细胞凋亡,改善肠黏膜屏障,减轻胰腺损伤,防止重症急性胰腺炎引起的肠道屏障损伤。

3.2 改善血管通透性

重症急性胰腺炎可引起血管通透性增大,小窝蛋白与血管内皮细胞共同参与血管通透性调控,参与细胞内脂质稳态、囊泡运输、细胞迁移等进程^[45]。齐文杰等^[46]使用 10 mg/kg 大黄素治疗重症急性胰腺炎大鼠的研究中,大黄素可显著减轻大鼠舌组织肌细胞线粒体肿胀、结构不清、内皮细胞增宽等病理学改变,通过下调小窝蛋白基因和蛋白的表达以改善血管通透性,发挥抗重症急性胰腺炎作用。

3.3 改善肠道黏膜通透性

水通道蛋白 3 是一种与水通透性相关的转运蛋白,可通过增强重症急性胰腺炎的肠黏膜通透性加重病情发展^[47]。齐文杰等^[48]使用大黄素干预重症急性胰腺炎雄性大鼠的研究中,20 mg/kg 大黄素有助于降低大鼠的死亡率和厚腻苔发生率,通过抑制舌组织水通道蛋白 3 蛋白和基因的表达,以降低肠黏膜的通透性,以减轻胰腺损伤。Xia 等^[49]使用 2.5 mg/kg 大黄素可改善重症急性胰腺炎大鼠胰腺旁细胞的通透性,显著降低胰腺病理评分、水肿和胰腺组织 IL-6、TNF- α 的表达,结果证实大黄素可通过上调胰腺紧密连接蛋白 5、闭合蛋白的表达以降低胰腺的通透性,发挥胰腺屏障的保护作用。

4 降低氧化应激反应

4.1 抑制 S100 钙结合蛋白 A9/血管非炎性蛋白 1 (S100A9/VNN1) 信号通路

S100A9 作为牛磺胆酸钠诱导的胰管细胞损伤的关键调控因子,可能通过 VNN 介导的 ROS 释放,激活 NLRP3 炎症小体,并加重重症急性胰腺炎^[50]。Guo 等^[51]使用 180、90、45、22.5、11.25、5.625 $\mu\text{mol/L}$ 大黄素干预牛磺胆酸钠处理 HPDE6-C7 人胰腺导管上皮细胞,可通过抑制 S100A9/VNN1 信号通路以降低 ROS 的释放,提高谷胱甘肽(GSH)、 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶(γ -GCS)水平,显著减轻细胞的氧化应激损伤。

4.2 激活蛋白激酶 B/核因子 E2 相关因子 2 (Akt/Nrf2) 信号通路

Akt 活化可促进 Nrf2 蛋白表达,增强抗氧化酶活性,减轻局部氧化应激损伤^[52]。李慧艳等^[53]使用

250 mg/kg 大黄素治疗重症急性胰腺炎,可降低脂肪酶、淀粉酶、血清髓过氧化物酶(MPO)、丙二醛(MDA)水平,提高SOD、GSH水平,抑制胰腺组织中Caspase-3表达,证实大黄素通过激活Akt/Nrf2信号通路表达以减轻机体氧化应激损伤。

5 调节免疫平衡

5.1 调控 Treg 的表达

Treg是一种免疫抑制因子,能促进多种特异性抗原、免疫抑制因子减轻重症急性胰腺炎产生的炎症因子,抑制CD4⁺T淋巴细胞激活,进而减轻炎症反应^[54]。张志远^[55]使用大黄素治疗重症急性胰腺炎大鼠,2.5 mg/kg 大黄素可显著降低淀粉酶、脂肪酶水平,降低胰腺、肝、肺的病理组织学评分和病理损伤,降低血清中IL-6、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平,提示大黄素可通过调控Treg/CD4⁺T细胞的比值发挥调控外周血促炎-抗炎的平衡,降低全身性炎症反应。

TUG1的表达上调可作为急性胰腺炎的启动因素,可调节外泌体参与疾病进展,调节Treg细胞分化在慢性炎症期间调控免疫抑制作用^[56]。Wen等^[57]使用10、40 μ mol/L 大黄素干预大鼠胰腺腺泡细胞系(AR42J),有助于降低上清液中TNF- α 、IL-1 β 水平,下调lncRNA TUG1表达,进而降低AR42J的细胞凋亡,恢复细胞活力,还有助于Treg细胞的分化,继而调节疾病的免疫功能。

5.2 调节 Treg/Th17 平衡

Treg/Th17失衡是导致重症急性胰腺炎的重要原因,可诱导多种炎症因子的分泌,加重肠黏膜的炎症损伤^[58]。伍洋等^[59]使用大黄素干预重症急性胰腺炎小鼠,2.5 mg/kg 大黄素可降低小鼠的死亡率和血清脂肪酶、淀粉酶水平,降低血清IL-10、二胺氧化酶(DAO)、TNF- α 水平,可见大黄素可通过调控Treg/Th17平衡以减轻胰腺组织的炎症损伤。

6 降低消化酶分泌

消化酶(如淀粉酶、脂肪酶等)被大量激活是导致急性胰腺炎发生的主要原因,参与疾病的病情,可造成胰腺组织发生炎症损伤^[60]。多个研究均证实,大黄素可通过抑制消化酶的分泌以降低胰腺组织的病理组织学损伤,减轻胰腺细胞的超微结构破坏,发挥抗急性胰腺炎的作用^[5, 8, 11, 15]。

7 结语

急性胰腺炎是最常见的胃肠道急重症,由于缺乏特效的药物,其发病率和死亡率均较高。寻找具

有高效性和低不良反应的新型药物对急性胰腺炎治疗至关重要。大黄素可多途径、多靶点控制急性胰腺炎的病情发展,减轻胰腺组织的损伤。邓弘扬等^[61]运用网络学联合GEO测序技术结果显示,大黄素防治重症急性胰腺炎的靶点多达246个,包括HIF-1、FoxO、PI3K/Akt、IL-17等多个信号通路,其中由20个核心靶点可与大黄素相结合,通过多途径、多靶点抗重症急性胰腺炎作用。因此,大黄素防治急性胰腺炎还具有较多的研究方向,为随后的临床研究提供参考。由于大黄素用于急性胰腺炎的研究以动物和细胞实验为主,在人体的作用机制还需进一步确认。目前临床尚缺乏以大黄素为主要成分的药物,希望各药物研发机构尽快研制出相关药物,为进行人体试验提供条件。大黄素的药效关系、不良反应尚缺乏相关研究,也可为后期的研究提供方向。

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] Wang G J, Gao C F, Wei D, *et al.* Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(12): 1427.
- [3] Zheng Q, Li S, Li X, *et al.* Advances in the study of emodin: An update on pharmacological properties and mechanistic basis [J]. *Chin Med-Uk*, 2021, 16: 1-24.
- [4] Kylänpää L, Rakonczay Jr Z, O' Reilly D A. The clinical course of acute pancreatitis and the inflammatory mediators that drive it [J]. *Int J Inflamm*, 2012, 2012(1): 360685.
- [5] 王林, 余亮科, 王原, 等. 大黄素对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障的分子保护机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(11): 2319-2320.
- [6] Jakkampudi A, Jangala R, Reddy B R, *et al.* NF- κ B in acute pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential [J]. *Pancreatol*, 2016, 16(4): 477-488.
- [7] 王子孺, 李贺. 大黄素通过NF- κ B-iNOS/COX-2信号通路治疗急性胰腺炎的作用机制研究 [J]. *肝胆外科杂志*, 2023, 31(3): 224-228.
- [8] Yao W Y, Zhou Y F, Qian A H, *et al.* Emodin has a protective effect in cases of severe acute pancreatitis via inhibition of nuclear factor- κ B activation resulting in antioxidation [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(2): 1416-1420.
- [9] 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.

- [10] 龚小军, 郇朝霞, 王传明. 大黄素对急性胰腺炎大鼠相关炎症因子表达的影响 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(12): 2095-2098.
- [11] 杨宝晶. TLR4 信号途经对重症急性胰腺炎 Treg/Th17 平衡的影响及大黄素治疗作用机制的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2016.
- [12] Ferrero-Andrés A, Panisello-Roselló A, Roselló-Catafau J, *et al.* NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in acute pancreatitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5386.
- [13] Zhang Q K, Tao X F, Xia S L, *et al.* Emodin attenuated severe acute pancreatitis via the P2X ligand-gated ion channel 7/NOD-like receptor protein 3 signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(1): 270-278.
- [14] Zhang Q K, Hu F L, Guo F Y, *et al.* Emodin attenuates adenosine triphosphate-induced pancreatic ductal cell injury *in vitro* via the inhibition of the P2X7/NLRP3 signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(4): 1589-1597.
- [15] Xia S L, Ni Y J, Zhou Q, *et al.* Emodin attenuates severe acute pancreatitis via antioxidant and anti-inflammatory activity [J]. *Inflammation*, 2019, 42: 2129-2138.
- [16] Murr M M, Yang J, Fier A, *et al.* Regulation of Kupffer cell TNF gene expression during experimental acute pancreatitis: The role of p38-MAPK, ERK1/2, SAPK/JNK, and NF- κ B [J]. *J Gastrointest Surg*, 2003, 7(1): 20-25.
- [17] Zhao J Y, Wang J Q, Wu L, *et al.* Emodin attenuates cell injury and inflammation in pancreatic acinar AR42J cells [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2019, 21(2): 186-195.
- [18] Wu L, Cai B C, Zheng S Z, *et al.* Effect of emodin on endoplasmic reticulum stress in rats with severe acute pancreatitis [J]. *Inflammation*, 2013, 36: 1020-1029.
- [19] Zhang X H, Li M L, Wang B, *et al.* Caspase-1 inhibition alleviates acute renal injury in rats with severe acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(30): 10457.
- [20] Ning J W, Zhang Y, Yu M S, *et al.* Emodin alleviates intestinal mucosal injury in rats with severe acute pancreatitis via the caspase-1 inhibition [J]. *Hepatob Pancreat Dis*, 2017, 16(4): 431-436.
- [21] Götzinger P, Sautner T, Spittler A, *et al.* Severe acute pancreatitis causes alterations in HLA-DR and CD14 expression on peripheral blood monocytes independently of surgical treatment [J]. *Eur J Surg*, 2000, 166(8): 628-632.
- [22] Ni Q Q, Sun K, Chen G Y, *et al.* *In vitro* effects of emodin on peritoneal macrophages that express membrane-bound CD14 protein in a rat model of severe acute pancreatitis/systemic inflammatory response syndrome [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(1): 355-359.
- [23] Hu F, Tao X, Zhao L, *et al.* LncRNA-PVT1 aggravates severe acute pancreatitis by promoting autophagy via the miR-30a-5p/Beclin-1 axis [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(9): 5551.
- [24] Xiang H, Tao X F, Xia S L, *et al.* Emodin alleviates sodium taurocholate-induced pancreatic acinar cell injury via MicroRNA-30a-5p-mediated inhibition of high-temperature requirement A/transforming growth factor beta 1 inflammatory signaling [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1488.
- [25] O'Neill S, O'Neill A J, Conroy E, *et al.* Altered caspase expression results in delayed neutrophil apoptosis in acute pancreatitis [J]. *J Leukocyte Biol*, 2000, 68(1): 15-20.
- [26] Wittel U A, Rau B, Gansauge F, *et al.* Influence of PMN leukocyte-mediated pancreatic damage on the systemic immune response in severe acute pancreatitis in rats [J]. *Digest Dis Sci*, 2004, 49: 1348-1357.
- [27] Wang G J, Wang Y, Teng Y S, *et al.* Protective effects of emodin-induced neutrophil apoptosis via the Ca²⁺-caspase 12 pathway against SIRS in rats with severe acute pancreatitis [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016(1): 1736024.
- [28] Ni Q Q, Zhang W, Sun K, *et al.* *In vitro* effects of emodin on peritoneal macrophage intercellular adhesion molecule-3 in a rat model of severe acute pancreatitis/systemic inflammatory response syndrome [J]. *Bioscience Rep*, 2014, 2(1): 63-68.
- [29] Dib M, Zhao X, Wang X D, *et al.* Role of mast cells in the development of pancreatitis-induced multiple organ dysfunction [J]. *Br J Surg*, 2002, 89(2): 172-178.
- [30] 宋贺超, 刘瑞霞, 王红, 等. 大黄素对重症急性胰腺炎大鼠肠系膜肥大细胞脱颗粒的干预研究 [J]. 北京中医药大学, 2016, 35(1): 9-13.
- [31] Qiu L, Zhou Y, Yu Q, *et al.* Decreased levels of regulatory B cells in patients with acute pancreatitis: Association with the severity of the disease [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(90): 36067.
- [32] 邹蕾, 黄志远, 杨桥, 等. 大黄素对重症急性胰腺炎大鼠淋巴细胞功能的影响 [J]. 河北医药, 2020, 42(5): 690-693.
- [33] 石占利, 孙静, 李志会, 等. 细胞凋亡在重症急性胰腺炎并发急性肺损伤中的作用机制 [J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(11): 974-978.
- [34] 石占利, 方堃, 孙静, 等. 大黄素对重症急性胰腺炎大鼠胰腺细胞凋亡的干预作用 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(11): 1830-1834.
- [35] Wan J, Chen J, Wu D, *et al.* Regulation of autophagy affects the prognosis of mice with severe acute pancreatitis [J]. *Digest Dis Sci*, 2018, 63: 2639-2650.
- [36] Yu X Z, Li C Y, Song H C, *et al.* Emodin attenuates autophagy response to protect the pancreas from acute

- pancreatitis failure [J]. *Pancreas*, 2018, 47(7): 892-897.
- [37] Frick T W. The role of calcium in acute pancreatitis [J]. *Surgery*, 2012, 152(3): S157-S163.
- [38] Wu L, Cai B C, Liu X, *et al.* Emodin attenuates calcium overload and endoplasmic reticulum stress in AR42J rat pancreatic acinar cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(1): 267-272.
- [39] Guo J, Wang J, Song S, *et al.* Sphallerocarpus gracilis polysaccharide protects pancreatic β -cells via regulation of the bax/bcl-2, caspase-3, pdx-1 and insulin signalling pathways [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 93: 829-836.
- [40] Zhou Q, Xiang H, Liu H, *et al.* Emodin alleviates intestinal barrier dysfunction by inhibiting apoptosis and regulating the immune response in severe acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2021, 50(8): 1202-1211.
- [41] Liu Y, Zhou Z G, Zhou B, *et al.* Downregulation of GRP78 and XIAP is correlated with apoptosis during cerulein-induced acute pancreatitis in rats via regulation of caspase activation [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(3): 725-730.
- [42] 陈霞, 赵宏贤, 王巧稚, 等. 大黄素对重症急性胰腺炎肠黏膜屏障的保护作用及机制 [J]. 天津医药, 2015, 43(12): 1398-1400.
- [43] Wang A, Dai H, Gong Y, *et al.* ANLN-induced EZH2 upregulation promotes pancreatic cancer progression by mediating miR-218-5p/LASP1 signaling axis [J]. *J Exp Clin Canc Res*, 2019, 38: 1-20.
- [44] Tan Y, Zhang W, Wu H, *et al.* Effects of emodin on intestinal mucosal barrier by the upregulation of miR-218a-5p expression in rats with acute necrotizing pancreatitis [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2020, 34: 2058738420941765.
- [45] Zheng Y J, Zhou B, Ding G, *et al.* Effect of serum from patients with severe acute pancreatitis on vascular endothelial permeability [J]. *Pancreas*, 2013, 42(4): 633-639.
- [46] 齐文杰, 张苗苗, 文艳, 等. 重症急性胰腺炎大鼠舌组织小窝蛋白表达及大黄素干预的实验研究 [J]. 北京中医药, 2018, 37(1): 40-43.
- [47] Arsenijevic T, Perret J, Van Laethem J L, *et al.* Aquaporins involvement in pancreas physiology and in pancreatic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5052.
- [48] 齐文杰, 张淑文, 王红, 等. 大黄素对重症急性胰腺炎大鼠舌组织水通道蛋白3表达的调节作用 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(6): 69-72.
- [49] Xia X M, Li B K, Xing S M, *et al.* Emodin promoted pancreatic claudin-5 and occludin expression in experimental acute pancreatitis rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(17): 2132-2139.
- [50] Xiang H, Guo F, Tao X, *et al.* Pancreatic ductal deletion of S100A9 alleviates acute pancreatitis by targeting VNN1-mediated ROS release to inhibit NLRP3 activation [J]. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4467.
- [51] Guo F Y, Zhou Q, Wu Y, *et al.* Emodin alleviates sodium taurocholate-induced pancreatic ductal cell damage by inhibiting the S100A9/VNN1 signaling pathway [J]. *Pancreas*, 2022, 51(7): 739-746.
- [52] Yang J, Tang X, Ke X, *et al.* Triptolide suppresses NF- κ B-mediated inflammatory responses and activates expression of Nrf2-mediated antioxidant genes to alleviate caerulein-induced acute pancreatitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1252.
- [53] 李慧艳, 张超, 张松, 等. 大黄素和黄芩苷联用对急性胰腺炎模型大鼠 Akt/Nrf2 通路的影响研究 [J]. 中国药房, 2018, 29(13): 1754-1759.
- [54] Bevc I M, Tasic-Uros D, Stojanovic B S, *et al.* Redefining immune dynamics in acute pancreatitis: The protective role of galectin-3 deletion and Treg cell enhancement [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(6): 642.
- [55] 张志远. 大黄素治疗重症急性胰腺炎作用机制的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2015.
- [56] Yin D, Zhang E, You L, *et al.* Downregulation of lncRNA TUG1 affects apoptosis and insulin secretion in mouse pancreatic β cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(5): 1892-1904.
- [57] Wen X M, He B H, Tang X, *et al.* Emodin inhibits the progression of acute pancreatitis via regulation of lncRNA TUG1 and exosomal lncRNA TUG1 [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(5): 1-10.
- [58] Guo J, Li Z, Tang D, *et al.* Th17/Treg imbalance in patients with severe acute pancreatitis: Attenuated by high-volume hemofiltration treatment [J]. *Medicine*, 2020, 99(31): e21491.
- [59] 伍洋, 刘英, 刘济滔, 等. 大黄素对重症急性胰腺炎小鼠 Treg/Th17 平衡的影响及机制研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44(5): 617-621.
- [60] Harper A G. Understanding the clinical significance of serum amylase and lipase in the digestive system [J]. *J Contin Educ Nurs*, 2018, 20(3): 90-95.
- [61] 邓弘扬, 魏丰贤, 马尚贤, 等. 网络药理学联合 GEO 测序数据和分子对接探索大黄素治疗急性胰腺炎的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(6): 1189-1195.