

高原低压低氧环境对急性胰腺炎微循环的影响

李 伟^{1,2}, 陈儒德¹, 汪 涛^{1*}

¹中国人民解放军西部战区总医院普通外科中心, 四川 成都

²西南医科大学临床医学院, 四川 泸州

收稿日期: 2024年6月23日; 录用日期: 2024年7月16日; 发布日期: 2024年7月25日

摘 要

急性胰腺炎是一种临床常见的急腹症, 病情复杂多变, 病程轻重不等, 重症者病死率高; 急性胰腺炎发病机制复杂多变, 其中微循环障碍对疾病的发生发展起着重要作用。虽然目前关于急性胰腺炎微循环障碍的研究取得了很大的进展, 但既往多关注于平原常压常氧条件下, 然而关于高原低压低氧环境下的研究较少; 同时, 近年来随着旅游业的发展, 前往高海拔地区旅游或短期居住的人口也在逐年增加。本文结合国内外研究报道, 对高原特殊环境下急性胰腺炎微循环障碍进行综述, 旨在探讨高原低压低氧环境对急性胰腺炎微循环障碍的影响, 以期探索高原环境急性胰腺炎的发病机制及治疗提供新的思路。

关键词

急性胰腺炎, 微循环, 高原环境

Effect of Low-Pressure, Low-Oxygen Environment in Plateau on Microcirculation in Acute Pancreatitis

Wei Li^{1,2}, Rude Chen¹, Tao Wang^{1*}

¹General Surgery Center, The General Hospital of Western Theatre, Chengdu Sichuan

²School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou Sichuan

Received: Jun. 23rd, 2024; accepted: Jul. 16th, 2024; published: Jul. 25th, 2024

Abstract

Acute pancreatitis is a common clinical acute abdominal disease, the condition is complex and

*通讯作者。

文章引用: 李伟, 陈儒德, 汪涛. 高原低压低氧环境对急性胰腺炎微循环的影响[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 1211-1218. DOI: 10.12677/acm.2024.1472134

variable, the course of the disease varies, and the mortality rate of severe cases is high. The pathogenesis of acute pancreatitis is complex and variable, in which microcirculatory disorders play an important role in the development of the disease. Although there has been a great deal of progress in the study of microcirculatory disorders in acute pancreatitis, much of the focus has been on normobaric and normoxic conditions in the plains, with fewer studies in low-pressure, low-oxygen environments in the highlands. However, in recent years, with the development of the tourism industry, the number of people travelling to high-altitude areas for tourism or short-term stays has also been increasing year by year. This paper reviews the microcirculatory disorders of acute pancreatitis in the special environment of plateau in conjunction with domestic and international research reports, aiming to explore the effect of low-pressure and low-oxygen environment of plateau on the microcirculatory disorders of acute pancreatitis, with a view to providing new ideas for exploring the pathogenesis and treatment of acute pancreatitis in the plateau environment.

Keywords

Acute Pancreatitis, Microcirculation, Plateau Environment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种临床常见的急腹症,病情复杂多变,病程轻重不等,轻者仅表现为胰腺水肿,临床多见,常呈自限性,预后良好,但重者可因为胰酶异常激活及胰腺局部炎症反应加重等出现胰腺坏死,并发腹膜炎、SIRS、休克、MODS等,病死率高[1]-[4]。

AP的常见病因是胆系疾病如胆结石等,其次是高脂血症和酒精,少见病因还有药物、感染、自身免疫、外伤以及基因的调控等[1] [5]。急性胰腺炎的发病机制众多且复杂,经过多年研究及众多学者的努力,胰腺微循环障碍学说、钙超载学说、胰酶自我消化学说、炎症级联反应学说等已被提出[6] [7],其中微循环障碍对疾病的发生发展起着重要作用。虽然目前关于急性胰腺炎微循环障碍的研究取得了很大的进展,但既往多关注于平原常压常氧条件下,然而关于高原低压低氧环境下的研究较少。但全球有超过 1.4 亿人口长期居住在海拔高于 2500 米的高原地区,仅我国就有近 8000 万人,而且随着社会和科技的进步及旅游业的发展,越来越多的人前往高原地区旅游和工作[8] [9]。然而,高原特有的低压、低氧、紫外辐射强、寒冷多风、昼夜温差大等特点对人们在高原的生活及工作产生了巨大的挑战[10] [11],同时高原低压低氧的环境特点也是高原环境下各种疾病发生发展的重要原因。因此,在高原低压低氧环境以及特殊的饮食习惯的影响下,AP 进展更快、病情更加复杂,若不早期干预则易发展成为重症急性胰腺炎(Severe acute pancreatitis, SAP),甚至引起全身多器官功能损伤,最终危及生命。因此本文将重点讨论高原低压低氧环境对急性胰腺炎微循环障碍的影响。

2. 胰腺微循环解剖

人体胰腺是横置于腹后壁 1~2 腰椎体平面的腹膜后位器官,分胰头、胰体、胰尾三部分,集内分泌功能与外分泌功能于一体,能分泌胰液及多种激素,是胰腺炎发生发展的解剖基础之一;胰腺的血液供应主要来源于腹腔干和肠系膜上动脉的有名和无名分支,如胰十二指肠上动脉和脾动脉等,胰的静脉多

与同名动脉伴行,最后汇入门静脉。周总光[12]等使用胰腺微血管内墨汁/色素灌注及胰腺微血管铸型扫描电镜观察等方法证明了胰腺小叶是胰腺微循环形态与功能的基本单位,而且小叶内动脉属于终末动脉,各小叶分支间无侧枝循环,同时还证明了小叶内动脉括约肌对胰腺血液灌流起着决定性作用。由于胰腺的特殊解剖结构,故胰腺组织对缺血、缺氧非常敏感,也是胰腺易受缺血、栓塞等因素影响而导致胰腺出现片状缺血坏死的解剖学基础[13] [14]。

3. 胰腺微循环障碍

AP 的微循环障碍包括血管收缩、灌注不足、血液粘滞度增加、血管通透性增加以及微血栓形成等一系列改变,在疾病的发生发展中是一个动态过程[15]。长期处于低压低氧环境中,机体内环境的稳定受到一定影响,各个系统器官也发生不同程度的功能和形态的改变,同时为了保证脑及心脏等重要器官的血液供应,机体对血流进行重新分配,其中心血管系统、呼吸系统以及血液系统有着明显变化[16] [17];此外,由于神经系统对低氧的早期感知,导致机体神经递质、激素等的释放,机体处于预激状态[18]。AP 发生的早期阶段,由于胰酶的释放激活血管活性物质释放入血及炎症介质的活化,加上受缺氧等的影响,导致胰腺小动内动脉括约肌损伤,引起血管进一步收缩、通透性增加、灌注减少等一系列改变,并且高原低氧环境引起的血红蛋白增多,血流动力学发生改变导致血液粘滞度增加,进而发生微血栓栓塞,从而导致微循环障碍[19] [20]。

4. 胰腺微循环障碍发生原因

4.1. 血流动力学的改变及微血栓的形成

当长期暴露于高原低压低氧环境中时,为了补偿缺氧,红细胞生成素(EPO)、血小板生成素(TPO)等生成增加,故循环系统内红细胞数量会增多,进而导致发生高原红细胞增多症(HAPC),同时血红蛋白浓度及红细胞压积增加,最终导致血液粘滞度增加及血流速度减慢[1] [21]。在高原低压低氧环境中,由于红细胞数量增多、血红蛋白浓度增加、红细胞压积增高以及血小板计数增加等一系列生理变化,导致血液处于高凝状态,同时高原低压低氧环境会激活内源性及外源性凝血途径,导致 PT、APTT 延长,使微血栓形成增加,而胰腺小叶内动脉属于终末动脉无侧枝循环,故微血栓的形成将加重胰腺组织损伤甚至发生不可逆的胰腺坏死[22]。

4.2. 炎症介质的作用

TNF- α 是重要的炎症反应介质,主要由活化的巨噬细胞产生,AP 病程中,可由胰腺组织中浸润的白细胞产生,是 AP 中最早升高的炎症介质之一[23] [24]。TNF- α 能直接损伤血管内皮细胞,增加血管通透性,导致微循环障碍,其次还可诱导 IL-1、IL-6、IL-8 及其自身的基因表达,从而引起炎症因子的级联反应,进而加重胰腺微循环障碍。此外, TNF- α 还能刺激血管内皮细胞释放 NO、ET 等血管活性物质,在低氧环境下共同影响微血管的舒缩[25] [26]。已有研究表明,IL-6 水平是评估和预测急性胰腺炎严重程度的指标之一[27]。IL-6 是一种急性反应期炎症介质,在 TNF- α 等因素的诱导下由单核细胞、巨噬细胞等多种细胞产生,促使组织因子表达释放并激活外源性凝血系统,造成微循环血栓形成;IL-6 还能刺激血管内皮细胞收缩,协同 TNF- α 过度激活血管内皮细胞以及通过延迟中性粒细胞凋亡,保持中性粒细胞的存活及其产生氧自由基的能力,引起血管内皮细胞的损伤,增加血管通透性,还能协同趋化因子加速白细胞的边集、附壁和游出血管壁,进一步加重胰腺微循环障碍[28]。高原缺氧使机体处于预激状态,当急性胰腺炎发病时, TNF- α 、IL-6 等炎症因子的相互作用及级联反应更加迅速,高原低氧环境引起的血红蛋白增多,血流动力学的改变以及凝血/纤溶系统紊乱等导致微血栓形成,二者相互作用,进而加重胰

腺微循环障碍[4]。

4.3. 活性氧(ROS)的作用

活性氧(ROS)是包括过氧化物,超氧化物,羟基自由基在内的生物体内与氧代谢、含氧自由基等相关的过氧化物的总称。ROS的主要来源是线粒体内膜呼吸链中的蛋白酶复合体 I、III 产生的 O_2^- 。正常情况,约 2% 的氧参与 ROS 的产生,适量的 ROS 在一定程度上可以保护细胞避免病原体的损害,但在高原低压低氧条件下会产生大量 ROS 进而诱导全身多器官、多系统疾病[29]。高浓度的 ROS 可以激活白细胞的粘附、血管钙粘着蛋白等血管内皮细胞粘附分子,还能刺激细胞因子、花生四烯酸、PAF 等的释放,引起单核巨噬细胞产生 IL-6 等炎症因子,进而损伤胰腺组织[30]。此外 ROS 还能与炎症介质相互作用,通过影响 NO、ET 等血管活性物质,导致血管内皮功能障碍,进而导致血管通透性增加,同时还可以促进白细胞与血管内皮细胞的聚集,堵塞管腔,加重微循环障碍[31]。AP 的进展过程可以增加 ROS 的产生并降低抗氧化因子超氧化物歧化酶(SOD)的表达,加重胰腺组织损伤;ROS 还可以激活 ROS-NLRP3 信号通路从而加重急性胰腺炎的氧化应激和炎症反应[32]。此外, TNF- α 、IL-6 等炎症介质及中性粒细胞的大量活化又可以增加 ROS 的含量,两者相互作用,形成恶性循环,最终加重胰腺组织损伤,这可能与 Nrf2/HO-1、TLR4/NF- κ B/MAPK、HO-1/Nrf2 及 Sirt-1/AMPK 等通路密切相关[33]-[36]。

4.4. 血管活性物质的影响

高原低压低氧环境会导致 NO、ET、TXA₂、PGI₂ 等血管活性物质以及 VEGF、ROS 等物质的释放。其中 NO、ET、TXA₂、PGI₂ 等血管活性物质对微循环通透性的影响至关重要。NO、ET 是一对重要的血管调节物质[37],目前已知的最强血管收缩物质就是 ET,它几乎能收缩所有的动静脉血管,生理状态下,ET 少量释放以调节局部血流量以及维持血管张力,在急性胰腺炎病程中,ET 大量释放,引起胰腺微循环的强烈收缩,引起血管内皮损伤加重缺血、缺氧,而血管通透性的增加又会增加 ET 的释放,从而形成恶性循环。而 NO 则是一种可以拮抗 ET 缩血管作用的强力血管舒张物质,NO 除了直接通过扩张血管对抗 ET 的缩血管作用,还可通过阻止细胞的粘附和活化,从而降低血管通透性[38]。ET 与 NO 动态稳定维持胰腺微循环的稳定,随着病程的进展,二者比值逐渐失衡,导致血管收缩及通透性的增加,加重胰腺组织损伤。此外,ROS 的活化可以激活白细胞、内皮细胞上粘附分子,进而激活花生四烯酸导致炎症反应加重,导致急性胰腺炎的发生发展。NO 还可以降低 ROS 的活化,从而对胰腺组织起保护作用[31]。

4.5. 胰腺微循环通透性增加

微循环通透性的改变可能与血管收缩、内皮细胞的破坏、炎症介质的侵袭、免疫细胞的过度活化、血流动力学改变、微血栓形成等相关[39]。当长期暴露在高原低压低氧环境下,组胺、缓激肽、TNF- α 、IL-6 等炎症因子,ET、NO、PGI₂、TXA₂ 等血管活性物质释放使血管收缩,这些物质还可以直接作用于血管内皮细胞,引起血管内皮细胞损伤,细胞间连接破解,增加血管通透性,引起和加重微循环障碍。此外,血管内皮细胞还受 VEGF、血管内皮钙粘着蛋白、细胞间粘附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、炎症介质血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)等的调控,当 AP 发生时这些物质大量释放入血,通过直接或间接作用引起血管通透性改变,引起和加重胰腺微循环障碍[40]。

4.6. 线粒体功能障碍

线粒体功能障碍与急性胰腺炎的发生发展密切相关,正常线粒体膜电位是维持线粒体氧化磷酸化和 ATP 合成的必要条件[41]。当长期处于低压低氧环境中,线粒体的适应性过程出现一定的损伤,生理条

件下,为了维持线粒体稳定,促进细胞内稳态和细胞存活,线粒体产生自噬可以选择性地消除受损的线粒体或过量的线粒体[42]。当 AP 发病时,炎症因子、ROS 的大量产生以及线粒体钙超载等,导致线粒体肿胀、脊破坏,失去正常功能,线粒体自噬已不能代偿,导致线粒体功能障碍,血管内皮细胞没有足够的能量,导致血管内皮细胞损伤,引起血管通透性增加,最终导致微循环障碍而加重胰腺损伤。反之,胰腺微循环障碍可导致缺氧,引起 ROS、炎症因子等释放,引起线粒体功能障碍,二者相互影响,形成恶性循环,加重胰腺组织损伤。

4.7. 免疫细胞的过度活化

免疫细胞包括固有免疫细胞和适应性免疫细胞[41] [43],固有免疫细胞如中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞等,属于自然免疫细胞,是机体免疫的第一道防线,也称自然免疫。已有研究证明[44],中性粒细胞的过度激活会诱发局部或全身炎症反应的发生,甚至引起 SIRS,有报道抗中性粒细胞血清消耗中性粒细胞可以减轻急性胰腺炎,这可能与中性粒细胞及其 NADPH 氧化酶诱导产 ROS 在胰腺组织内的作用有关[45]。此外,有研究显示,抑制中性粒细胞中特殊转运分子如 P-选择素、ICAM-1 等能够显著改善急性胰腺炎相关全身炎症反应及靶器官损伤[46]。单核细胞、巨噬细胞的募集与过度活化也与胰腺炎的发生发展密切相关[47]。在高原低压缺氧状态下,机体本身处于预激状态,部分炎症细胞、ROS 及血管活性物质等的释放增加,当 AP 发生时,巨噬细胞与腺泡细胞之间相互作用,释放更多炎症介质如 IL-6 等,进而加重炎症级联反应作用,同时 IL-6 还能协同 TNF- α 作用于微循环系统,过度激活血管内皮细胞,引起血管内皮细胞的损伤,引起和加重胰腺微循环障碍。已有研究显示,巨噬细胞可分为 M1 和 M2 型,M1 型是主要在急性胰腺炎的炎症反应期发挥作用,然而 M2 型则在胰腺组织修复或再生过程中占优势[48]。并且已证实 TGF- β 家族的 GDF11 可以通过减少巨噬细胞向 M1 型分化而促进巨噬细胞向 M2 型分化,以减轻急性胰腺炎保护胰腺组织[49]。

适应性免疫细胞如 T 细胞及其亚群及 B 细胞是免疫的第二道防线,也被称为特异免疫。当发生自然免疫时,固有免疫细胞会向特异性免疫细胞传递储存信息,当再次受到相同物质攻击时快速发生反应。当长期暴露在高高原低压低氧环境中,机体释放炎症因子、激素等,当 AP 发生时,炎症因子等会刺激 CD4+T 细胞、Th1 细胞、Th2 细胞、辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17)、调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg) 等的释放[41]。已有研究表明耗竭 CD4+T 细胞可以减轻急性胰腺炎[50]; Th17/Treg 的动态变化与 IL-17/IL23 炎症轴密切相关,可加重急性胰腺炎的炎症程度。此外,在与 AP 菌群移位和肠屏障功能损伤中,Treg 可能起着重要作用,有研究报道,消耗 Treg 可以减轻小鼠胰腺炎的严重程度[51]。虽然关于 B 细胞在急性胰腺炎中的作用研究较少,但仍有研究表明 B 细胞可以通过分泌 IL-10、IL-35 和 TGF- β 来抑制促炎细胞及部分免疫细胞的过度激活,从而减轻微循环障碍和胰腺组织损伤,该研究也表明 B 细胞可以为 AP 患者的早期治疗效果和疾病控制提供更准确的反馈[52]。

5. 总结

胰腺微循环障碍既是急性胰腺炎的发病原因,也是急性胰腺炎的加重因素。在高原低压低氧环境这种特殊环境中,更易发生微循环障碍,加速疾病进展,导致多器官功能障碍等严重并发症甚至死亡。但是目前急性胰腺微循环障碍仍有很多问题亟待解决,如发病机制、干预时间、干预手段等。因此,对急性胰腺炎微循环障碍仍需进一步细致研究以便早期干预治疗,从而降低急性胰腺炎的重症化及死亡率。

基金项目

四川省自然科学基金项目(2022NSFSC0610)。

参考文献

- [1] Boxhoorn, L., Voermans, R.P., Bouwense, S.A., Bruno, M.J., Verdonk, R.C., Boermeester, M.A., *et al.* (2020) Acute Pancreatitis. *The Lancet*, **396**, 726-734. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31310-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31310-6)
- [2] Lankisch, P.G., Apte, M. and Banks, P.A. (2015) Acute Pancreatitis. *The Lancet*, **386**, 85-96. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60649-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60649-8)
- [3] Forsmark, C.E., Swaroop Vege, S. and Wilcox, C.M. (2016) Acute Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1972-1981. <https://doi.org/10.1056/nejmra1505202>
- [4] Mederos, M.A., Reber, H.A. and Girgis, M.D. (2021) Acute Pancreatitis. *JAMA*, **325**, 382-390. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.20317>
- [5] Strum, W.B. and Boland, C.R. (2023) Advances in Acute and Chronic Pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, **29**, 1194-1201. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i7.1194>
- [6] Lee, P.J. and Papachristou, G.I. (2019) New Insights into Acute Pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 479-496. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0158-2>
- [7] Garg, P.K. and Singh, V.P. (2019) Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, **156**, 2008-2023. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.041>
- [8] Zhang, R., Yu, X., Shen, Y., Yang, C., Liu, F., Ye, S., *et al.* (2019) Correlation between RBC Changes and Coagulation Parameters in High Altitude Population. *Hematology*, **24**, 325-330. <https://doi.org/10.1080/16078454.2019.1568658>
- [9] Li, Y., Zhang, Y. and Zhang, Y. (2018) Research Advances in Pathogenesis and Prophylactic Measures of Acute High Altitude Illness. *Respiratory Medicine*, **145**, 145-152. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.11.004>
- [10] Li, C., Li, X., Liu, J., Fan, X., You, G., Zhao, L., *et al.* (2017) Investigation of the Differences between the Tibetan and Han Populations in the Hemoglobin-Oxygen Affinity of Red Blood Cells and in the Adaptation to High-Altitude Environments. *Hematology*, **23**, 309-313. <https://doi.org/10.1080/10245332.2017.1396046>
- [11] 张盼, 张方信. 高原缺氧环境下重症急性胰腺炎的发病机制和治疗进展[J]. 医学综述, 2010, 16(16): 2411-2414.
- [12] 周总光, 曾勇, 程中, 等. 胰腺微循环的结构与功能[J]. 生物医学工程学杂志, 2001, 18(2): 195-200.
- [13] 周总光, 程中, 舒晔. 胰腺微循环障碍与急性胰腺炎[J]. 中国实用外科杂志, 1999(9): 10-13.
- [14] 侯斐, 刘瑞霞, 阴赅宏. 急性胰腺炎微循环障碍的发生机制及其治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(8): 817-820.
- [15] 邓超, 戴睿武. 重症急性胰腺炎中微循环障碍的研究进展[J]. 西南国防医药, 2015, 25(11): 1266-1268.
- [16] 丁丽, 柏维尧, 柯涛, 等. 高原低氧习服研究进展[J]. 实用预防医学, 2015, 22(3): 379-382.
- [17] 张卫花, 康龙丽. 高原习服的重要性及研究现状[J]. 国外医学(医学地理分册), 2018, 39(2): 108-112.
- [18] 史喜德, 周世强, 刘峰舟, 等. 高原低氧习服的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(24): 40-49.
- [19] Xu, J., Yang, Y., Tang, F., Ga, Q., Tana, W. and Ge, R. (2015) EPAS1 Gene Polymorphisms Are Associated with High Altitude Polycythemia in Tibetans at the Qinghai-Tibetan Plateau. *Wilderness & Environmental Medicine*, **26**, 288-294. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2015.01.002>
- [20] Zhang, X., Tian, H., Wu, C., Ye, Q., Jiang, X., Chen, L., *et al.* (2009) Effect of Baicalin on Inflammatory Mediator Levels and Microcirculation Disturbance in Rats with Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas*, **38**, 732-738. <https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e3181ad9735>
- [21] D'Alessandro, A., Nemkov, T., Sun, K., Liu, H., Song, A., Monte, A.A., *et al.* (2016) Altitudeomics: Red Blood Cell Metabolic Adaptation to High Altitude Hypoxia. *Journal of Proteome Research*, **15**, 3883-3895. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.6b00733>
- [22] Gupta, N. and Ashraf, M. (2012) Exposure to High Altitude: A Risk Factor for Venous Thromboembolism? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **38**, 156-163. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1301413>
- [23] Mithöfer, K., Castillo, C.F., Frick, T.W., Foitzik, T., Bassi, D.G., Lewandrowski, K.B., *et al.* (1995) Increased Intra-pancreatic Trypsinogen Activation in Ischemia-Induced Experimental Pancreatitis. *Annals of Surgery*, **221**, 364-371. <https://doi.org/10.1097/00000658-199504000-00006>
- [24] Grewal, H.P., El Din, A.M., Gaber, L., Kotb, M. and Gaber, A.O. (1994) Amelioration of the Physiologic and Biochemical Changes of Acute Pancreatitis Using an Anti-TNF- α Polyclonal Antibody. *The American Journal of Surgery*, **167**, 214-219. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(94\)90076-0](https://doi.org/10.1016/0002-9610(94)90076-0)
- [25] 彭新刚, 张顺, 卢云, 等. 大鼠重症急性胰腺炎时 IL-6, TNF α -和微循环变化的实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2007, 36(10): 1275-1278.

- [26] 李振华, 王湘英. 重症急性胰腺炎微循环障碍的研究现状[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(19): 2937-2939.
- [27] Sathyanarayan, G., Garg, P.K., Prasad, H. and Tandon, R.K. (2007) Elevated Level of Interleukin-6 Predicts Organ Failure and Severe Disease in Patients with Acute Pancreatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **22**, 550-554. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04752.x>
- [28] Chen, Z., Huang, H., He, X., Wu, B. and Liu, Y. (2022) Early Continuous Blood Purification Affects TNF- α , IL-1 β , and IL-6 in Patients with Severe Acute Pancreatitis via Inhibiting TLR4 Signaling Pathway. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **38**, 479-485. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12497>
- [29] 高玮, 易静. 活性氧在 T 淋巴细胞中的作用[J]. 细胞生物学学报, 2018, 40(10): 1787-1792.
- [30] Shi, C., Andersson, R., Zhao, X. and Wang, X. (2005) Potential Role of Reactive Oxygen Species in Pancreatitis-Associated Multiple Organ Dysfunction. *Pancreatology*, **5**, 492-500. <https://doi.org/10.1159/000087063>
- [31] He, J., Ma, M., Li, D., Wang, K., Wang, Q., Li, Q., et al. (2021) Sulfiredoxin-1 Attenuates Injury and Inflammation in Acute Pancreatitis through the ROS/ER Stress/Cathepsin B Axis. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 626. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03923-1>
- [32] 陈金凤, 蒙诺, 雷宇, 等. ROS-NLRP3 信号通路在急性胰腺炎大鼠中的作用机制研究[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(2): 7.
- [33] Gomez-Cambronero, L.G., Sabater, L., Pereda, J., et al. (2002) Role of Cytokines and Oxidative Stress in the Pathophysiology of Acute Pancreatitis: Therapeutical Implications. *Current Drug Target-Inflammation & Allergy*, **1**, 393-403. <https://doi.org/10.2174/1568010023344544>
- [34] Deng, J., Jiang, W., Chen, C., Lee, L., Li, P., Huang, W., et al. (2020) *cordyceps Cicadae* Mycelia Ameliorate Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury by Suppressing the TLR4/NF- κ B/mapk and Activating the HO-1/Nrf2 and Sirt-1/AMPK Pathways in Mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 7912763. <https://doi.org/10.1155/2020/7912763>
- [35] Bao, L., Li, J., Zha, D., Zhang, L., Gao, P., Yao, T., et al. (2018) Chlorogenic Acid Prevents Diabetic Nephropathy by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammation through Modulation of the Nrf2/HO-1 and NF- κ B Pathways. *International Immunopharmacology*, **54**, 245-253. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.11.021>
- [36] 张昊悦, 赵蓓, 王业皇, 等. 大黄素通过调节 Nrf2/HO-1 和 MAPKs 抑制炎症和氧化应激机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(9): 1063-1068.
- [37] 张喜平, 李建秋, 程琪辉. 急性胰腺炎中 NO 和 ET 作用的两面性[J]. 医学研究杂志, 2007, 36(3): 85-86.
- [38] 周守凤, 沈曙光, 郭凯. 急性胰腺炎微循环障碍的机制及治疗进展[J]. 华南国防医学杂志, 2019, 33(6): 433-436.
- [39] Cuthbertson, C.M. and Christophi, C. (2006) Disturbances of the Microcirculation in Acute Pancreatitis. *British Journal of Surgery*, **93**, 518-530. <https://doi.org/10.1002/bjs.5316>
- [40] Antkowiak, R., Bialecki, J., Chabowski, M. and Domoslawski, P. (2022) Treatment of Microcirculatory Disturbances in Acute Pancreatitis: Where Are We Now? *Pancreas*, **51**, 415-421. <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000002044>
- [41] 彭凯新, 文礼. 急性胰腺炎的发病机制研究进展及未来展望[J/OL]. 西安交通大学学报(医学版): 1-18. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1399.R.20240115.1843.008.html>, 2024-02-23.
- [42] Villa, E., Marchetti, S. and Ricci, J. (2018) No Parkin Zone: Mitophagy without Parkin. *Trends in Cell Biology*, **28**, 882-895. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.07.004>
- [43] 王硕, 范祖森. 免疫细胞可塑性与免疫病理机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(5): 641-646.
- [44] Yang, Z., Meng, X. and Xu, P. (2015) Central Role of Neutrophil in the Pathogenesis of Severe Acute Pancreatitis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **19**, 2513-2520. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12639>
- [45] Gukovskaya, A.S., Vaquero, E., Zaninovic, V., Gorelick, F.S., Lusa, A.J., Brennan, M., et al. (2002) Neutrophils and NADPH Oxidase Mediate Intrapancratic Trypsin Activation in Murine Experimental Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, **122**, 974-984. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.32409>
- [46] Hartman, H., Abdulla, A., Awla, D., Lindkvist, B., Jeppsson, B., Thorlacius, H., et al. (2011) P-Selectin Mediates Neutrophil Rolling and Recruitment in Acute Pancreatitis. *British Journal of Surgery*, **99**, 246-255. <https://doi.org/10.1002/bjs.7775>
- [47] Hu, F., Lou, N., Jiao, J., Guo, F., Xiang, H. and Shang, D. (2020) Macrophages in Pancreatitis: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **131**, Article ID: 110693. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110693>
- [48] Wu, J., Zhang, L., Shi, J., He, R., Yang, W., Habtezion, A., et al. (2020) Macrophage Phenotypic Switch Orchestrates the Inflammation and Repair/regeneration Following Acute Pancreatitis Injury. *eBioMedicine*, **58**, Article ID: 102920. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102920>

-
- [49] Duan, F., Wang, X., Wang, H., Wang, Y., Zhang, Y., Chen, J., *et al.* (2022) GDF11 Ameliorates Severe Acute Pancreatitis through Modulating Macrophage M1 and M2 Polarization by Targeting the TGF β R1/SMAD-2 Pathway. *International Immunopharmacology*, **108**, Article ID: 108777. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108777>
- [50] Demols, A., Le Moine, O., Desalle, F., Quertinmont, E., van Laethem, J. and Devière, J. (2000) CD4⁺ T Cells Play an Important Role in Acute Experimental Pancreatitis in Mice. *Gastroenterology*, **118**, 582-590. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(00\)70265-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(00)70265-4)
- [51] 胡婧楠, 田亚欣, 何涛. 急性胰腺炎患者 Th17/Treg 细胞平衡与 IL-23/IL-17 炎症轴的关系[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(12): 1630-1633.
- [52] Rosser, E.C. and Mauri, C. (2015) Regulatory B Cells: Origin, Phenotype, and Function. *Immunity*, **42**, 607-612. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.005>