

急性胰腺炎肠 - 免疫轴失衡及调控机制进展

黄家玺

延安大学延安医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2026年5月16日; 录用日期: 2026年6月9日; 发布日期: 2026年6月18日

摘要

急性胰腺炎(AP)是一种常见的急腹症, 其严重程度与全身炎症反应综合征和多器官功能障碍密切相关。近年来, 肠 - 免疫轴在AP发病机制中的核心作用日益凸显, 成为研究热点。本文综述了AP状态下肠屏障功能障碍、肠道菌群失调及免疫细胞异常活化之间复杂的相互作用网络, 重点探讨了肠 - 免疫轴失衡的关键分子机制, 包括肠道通透性增加、细菌移位、免疫细胞极化失衡及细胞因子风暴等核心环节。同时, 本文系统总结了基于调控肠 - 免疫轴的潜在治疗策略, 如益生菌、肠道屏障保护剂及免疫调节剂等的研究进展, 旨在为AP的临床治疗提供新的理论依据和干预靶点。

关键词

急性胰腺炎, 肠 - 免疫轴, 肠道屏障, 菌群失调, 免疫调控, 治疗策略

Dysregulation of the Gut-Immune Axis in Acute Pancreatitis and Advances in Its Regulatory Mechanisms

Jiayi Huang

Yan'an Medical College, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: May 16, 2026; accepted: June 9, 2026; published: June 18, 2026

Abstract

Acute pancreatitis (AP) is a common acute abdominal condition whose severity is closely associated with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multiple organ dysfunction (MODS). In recent years, the central role of the gut-immune axis in the pathogenesis of AP has become increasingly evident and has emerged as a research hotspot. This review summarizes the complex interaction network among intestinal barrier dysfunction, gut microbiota dysbiosis, and aberrant immune

cell activation in the setting of AP. It focuses on the key molecular mechanisms underlying gut-immune axis imbalance, including increased intestinal permeability, bacterial translocation, dysregulated immune cell polarization, and cytokine storms. Furthermore, this review systematically outlines the research progress of potential therapeutic strategies aimed at modulating the gut-immune axis, such as probiotics, intestinal barrier protectants, and immunomodulators. The goal is to provide new theoretical insights and identify potential intervention targets for the clinical management of AP.

Keywords

Acute Pancreatitis, Gut-Immune Axis, Intestinal Barrier, Microbiota Dysbiosis, Immune Regulation, Therapeutic Strategies

Copyright © 2026 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(AP)作为一种常见的消化系统急症,其病理生理过程复杂,轻症患者可自愈,但约 15%~20% 的患者会发展为重症急性胰腺炎(SAP),伴随持续的全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官功能障碍综合征(MODS),病死率高达 20%~30% [1]。近年来,越来越多的研究证实,肠道不仅是消化吸收的器官,更是人体最大的免疫器官和微生物储存库,在 AP 的进展中扮演着核心角色。AP 时,胰腺局部坏死释放的大量炎症介质、胰酶及血管活性物质,可通过血液循环和淋巴系统作用于肠道,导致肠道微循环障碍、肠上皮细胞凋亡及紧密连接蛋白的破坏,从而引发肠屏障功能丧失[2]。这种屏障功能的破坏不仅导致肠道细菌和内毒素移位至门静脉和体循环,激活肝脏和全身免疫系统,还通过“肠-免疫轴”的双向调控网络加剧炎症级联反应,形成恶性循环[3]。因此,深入理解肠-免疫轴失衡的调控机制,对于开发针对 AP 的靶向治疗策略具有重要意义。

肠道屏障的完整性是维持肠道稳态和防止细菌移位的第一道防线。在 AP 早期,肠道屏障即出现显著的结构和功能损伤。临床研究显示,AP 患者在发病两周内,其肠道通透性(以乳果糖/甘露醇比值衡量)显著高于健康对照组,且超过半数患者存在细菌血症(血清细菌 16S rRNA 阳性) [2]。这种屏障损伤与十二指肠上皮紧密连接蛋白的异常表达密切相关,包括 Claudin-2、Claudin-3 和 ZO-1 的下调,以及 Claudin-4 和 JAM 的分布改变[2]。动物实验进一步证实,在重症急性胰腺炎(SAP)模型中,肠道屏障的破坏更为严重,表现为肠上皮细胞凋亡增加、紧密连接蛋白表达下降,以及肠道通透性显著升高[4]。值得注意的是,肠道屏障的损伤并非孤立事件,它与肠道菌群的变化和免疫系统的激活紧密相连。例如,在 SAP 小鼠模型中,miR155 的过表达可通过激活 TLR4/MYD88 通路,加剧肠道炎症,破坏肠道屏障,并显著改变肠道微生态,导致菌群失调[5]。这些发现表明,肠道屏障损伤是 AP 肠-免疫轴失衡的起始环节和关键病理基础。

肠道菌群作为肠道微环境的核心组成部分,其组成和功能的改变在 AP 的进展中发挥着至关重要的作用。AP 状态下,肠道菌群发生显著失调,表现为有益菌(如乳酸杆菌、双歧杆菌)的减少和潜在致病菌(如大肠杆菌-志贺菌属、肠球菌)的过度生长[3] [6]。这种菌群失调不仅加剧了肠道屏障的破坏,还通过其代谢产物(如短链脂肪酸 SCFAs)和结构成分(如脂多糖 LPS)影响宿主的免疫反应。例如,膳食纤维菊粉可通过调节高脂饮食小鼠的肠道菌群,增加产 SCFAs 的阿克曼菌(Akkermansia)丰度,并抑制致病菌的过度生长,从而减轻胰腺损伤和全身炎症[6]。机制上,SCFAs (尤其是丁酸盐)可通过抑制组蛋白去乙酰化

酶 3 (HDAC3) 的活性, 调节巨噬细胞 M1/M2 极化平衡, 从而发挥抗炎作用[6]。此外, 肠道菌群失调还与 NLRP3 炎症小体的激活密切相关。研究发现, 在 AP 小鼠模型中, 肠道菌群的早期失调与 NLRP3 炎症小体的激活相互促进, 而清除肠道菌群或敲除 NLRP3 基因均可减轻 AP 的严重程度[3]。这些研究共同揭示了肠道菌群失调在 AP 肠 - 免疫轴失衡中的核心驱动作用。

免疫细胞, 特别是固有免疫细胞和适应性免疫细胞, 是肠 - 免疫轴中连接肠道与全身炎症反应的关键效应细胞。在 AP 中, 肠道屏障破坏和菌群失调导致大量病原相关分子模式(PAMPs)和损伤相关分子模式(DAMPs)进入循环, 激活多种免疫细胞。例如, 肠道菌群代谢产物丙酸盐可直接作用于肠道 $\gamma\delta$ T 细胞, 通过组蛋白去乙酰化酶依赖的方式抑制其 IL-17 和 IL-22 的产生, 从而调节肠道炎症[7]。在 AP 患者中, IL-17 在胰腺组织损伤和全身炎症中发挥重要作用, 抑制 IL-17 细胞因子家族可能成为治疗 AP 的新策略[8]。此外, 肠道菌群失调还可影响巨噬细胞的极化。研究表明, 双歧杆菌(*Bifidobacterium pseudolongum*) 来源的乙酸盐可通过激活 GPR43 受体, 抑制巨噬细胞 M1 型极化, 从而减轻 AP 小鼠的胰腺损伤和炎症[9]。在 SAP 大鼠模型中, 肠道局部免疫功能的变化, 如肠上皮内淋巴细胞的减少, 以及肝脏和肺脏中单核吞噬细胞的过度活化, 共同促进了 SAP 的进一步发展[10]。这些发现表明, 免疫细胞的功能异常是 AP 肠 - 免疫轴失衡的重要环节。

肠 - 免疫轴的失衡受到多条信号通路的精密调控, 其中 NF- κ B、MAPK 和 AhR 等通路在 AP 的炎症级联反应中扮演着关键角色。NF- κ B 是炎症反应的核心转录因子, 在 AP 中, 肠道菌群失调和 LPS 等刺激物可通过激活 TLR4/MYD88 通路, 促进 NF- κ B 的核转位, 进而上调 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子的表达[5]。同样, MAPK 通路(包括 p38、JNK 和 ERK)的激活也参与了 AP 相关的肠道炎症。例如, 壳聚糖和壳寡糖可通过下调 NF- κ B、AP-1 和 MAPK 通路, 减轻大豆蛋白诱导的肠道炎症[11]。此外, 芳香烃受体 (AhR) 通路在维持肠道免疫稳态中发挥重要作用。肠道菌群代谢色氨酸产生的 AhR 配体, 可激活 AhR 通路, 促进 IL-22 等细胞因子的产生, 从而保护肠道屏障[12]。在乳糜泻患者中, 肠道菌群产生的 AhR 配体减少, 导致 AhR 通路激活不足, 进而加剧肠道炎症[12]。这些信号通路相互交织, 共同构成了 AP 肠 - 免疫轴失衡的复杂调控网络。因此, 针对这些关键信号通路的干预, 如使用 NF- κ B 抑制剂或 AhR 激动剂, 可能为 AP 的治疗提供新的靶点。

2. 急性胰腺炎肠屏障功能障碍的机制

2.1. 肠上皮细胞损伤与紧密连接破坏

急性胰腺炎(AP)时, 胰腺腺泡细胞受损后释放的大量胰蛋白酶、弹性蛋白酶等消化酶, 以及随后激活的炎症级联反应中产生的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等促炎细胞因子, 可直接作用于肠上皮细胞, 诱导其凋亡和坏死增加, 破坏肠黏膜结构的完整性[13]。这种损伤直接导致构成肠机械屏障核心的紧密连接蛋白(如 occludin、claudin、ZO-1)表达下调或重新分布, 使肠上皮细胞间的连接变得松散, 通透性显著升高, 形成所谓的“漏肠”状态[2]。临床研究证实, AP 患者血清中反映肠屏障完整性的标志物 D-乳酸和二胺氧化酶(DAO)水平显著升高, 且其升高程度与疾病的严重程度呈正相关, 提示肠屏障损伤是 AP 进展为重症的关键环节[14] [15]。此外, 研究还发现, AP 时肠上皮细胞中 miR-122 表达上调, 可通过靶向抑制 occludin 蛋白的表达, 进一步加剧紧密连接的破坏和肠屏障功能障碍[16]。因此, 保护肠上皮细胞和维持紧密连接蛋白的正常表达, 是防治 AP 肠屏障功能障碍的重要策略。

2.2. 肠道微循环障碍与缺血再灌注损伤

AP 时, 全身血流动力学紊乱以及血管活性物质如一氧化氮(NO)和内皮素(ET)的失衡, 导致肠道微血管强烈收缩, 血流量显著减少, 引发肠黏膜缺血缺氧状态[17]。当血流恢复后, 缺血再灌注过程中会大量

产生活性氧(ROS), 这些 ROS 不仅直接攻击肠上皮细胞的脂质、蛋白质和 DNA, 还会损伤线粒体功能, 导致细胞能量代谢障碍, 进一步加重肠屏障的破坏[18]。研究显示, 在 L-鸟氨酸诱导的 AP 大鼠模型中, 脑微血管内皮细胞表面糖萼损伤、紧密连接改变和线粒体损伤等超微结构变化, 均与 ROS 的过度产生密切相关[19]。此外, 微循环障碍还促进了肠黏膜内免疫细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞)的浸润和活化, 这些细胞释放大量的促炎因子和 ROS, 形成局部炎症微环境, 形成恶性循环, 持续损害肠屏障功能[13]。因此, 改善肠道微循环、减轻缺血再灌注损伤和抗氧化治疗, 对于保护 AP 时的肠屏障功能至关重要。

2.3. 肠道蠕动功能异常与细菌过度生长

AP 患者, 尤其是重症患者, 常伴有肠麻痹, 导致肠道蠕动功能显著减慢, 肠内容物滞留时间延长, 为肠道细菌的过度生长创造了有利条件[20]。细菌过度生长不仅增加了肠腔内毒素(如脂多糖)和有害代谢产物的浓度, 这些物质可直接破坏肠上皮细胞间的紧密连接结构, 还能通过激活肠上皮细胞的炎症信号通路, 进一步加剧屏障损伤[21]。动物实验为这一机制提供了直接证据, 研究表明, 使用促进肠道蠕动的药物(如新斯的明)可以显著改善 AP 大鼠的肠屏障功能, 降低肠道细菌向胰腺和肠系膜淋巴结的移位率[22]。此外, 肠道菌群失调本身也会影响肠道蠕动, 例如, 某些有益菌产生的短链脂肪酸(如丁酸)能够促进肠道蠕动, 而 AP 时菌群结构的改变可能导致这些代谢产物减少, 从而加重肠麻痹[23]。因此, 恢复肠道蠕动功能、纠正肠道菌群失调, 是维护 AP 肠屏障完整性的重要环节。

3. 肠道菌群失调在急性胰腺炎中的作用

3.1. 菌群组成改变与多样性下降

急性胰腺炎(AP)患者肠道菌群呈现显著的失调状态, 其核心特征为有益菌丰度降低与条件致病菌比例升高。具体而言, 产短链脂肪酸(SCFAs)的菌属如双歧杆菌(*Bifidobacterium*)和乳酸杆菌(*Lactobacillus*)的数量显著减少, 而潜在致病菌如大肠杆菌(*Escherichia*)、肠球菌(*Enterococcus*)和志贺氏菌(*Shigella*)的丰度则明显增加[24] [25]。这种菌群组成的失衡与 AP 的严重程度密切相关, 例如, 在重症急性胰腺炎(SAP)患者中, 肠球菌成为优势菌种, 而在轻症 AP 中则以拟杆菌属(*Bacteroides*)为主[26]。此外, 菌群多样性指数, 如 Shannon 指数, 在 AP 患者中显著下降, 且这种多样性的降低与疾病的严重程度和并发症发生率呈正相关[27] [28]。高通量测序技术进一步揭示, AP 发病早期即可出现菌群结构的紊乱, 并且这种改变可持续至恢复期, 表明肠道菌群失调不仅是 AP 的伴随现象, 更可能是疾病进展的重要驱动因素[29] [30]。

3.2. 菌群代谢产物对免疫的调控

肠道菌群通过其代谢产物在 AP 的免疫调控中发挥关键作用。短链脂肪酸(SCFAs), 如丁酸和丙酸, 是肠道菌群发酵膳食纤维的主要产物, 对维持肠屏障完整性和调节免疫细胞功能至关重要[31]。在 AP 状态下, 产 SCFAs 的菌群(如 *Faecalibacterium prausnitzii*)减少, 导致肠腔内 SCFAs 浓度下降, 削弱了其对肠上皮细胞的能量供应和抗炎信号通路的激活, 例如通过 G 蛋白偶联受体(如 GPR43)介导的信号转导[32] [33]。此外, 其他代谢产物如胆汁酸和色氨酸衍生物也参与免疫调控。例如, 肠道菌群失调会影响色氨酸代谢, 进而调节 Th17/Treg 细胞的平衡, 影响 AP 的炎症进程[34]。一项研究还发现, 肠道菌群来源的烟酰胺单核苷酸(NMN)可通过激活胰腺 SIRT3 信号通路, 减轻 AP 的严重程度, 这进一步证实了菌群代谢产物在 AP 发病机制中的复杂调控作用[35]。

3.3. 细菌移位与内毒素血症

肠屏障破坏是 AP 进展中的关键事件, 其直接后果是肠道细菌及其产物(如脂多糖 LPS)通过门静脉和

淋巴系统移位至胰腺、肝脏及全身循环[21]。LPS 作为革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分,是强效的免疫激活剂。它与免疫细胞表面的 Toll 样受体 4 (TLR4)结合,激活下游的 NF- κ B 和 MAPK 信号通路,从而诱导大量促炎因子(如 TNF- α 、IL-6)的释放,加剧全身炎症反应[36][37]。临床研究证实,AP 患者外周血中可检测到细菌 DNA 和 LPS 水平升高,且这些指标与多器官功能障碍综合征(MODS)的发生显著相关[38]。此外,肠道菌群失调本身也会加剧肠屏障损伤,例如,潘氏细胞功能缺陷会进一步促进菌群失调和细菌移位,形成恶性循环,加重 AP 病情[39]。因此,细菌移位和内毒素血症是连接肠道菌群失调与 AP 全身性炎症反应及器官损伤的核心环节。

4. 免疫细胞异常活化与肠 - 免疫轴失衡

4.1. 巨噬细胞极化失衡

在急性胰腺炎(AP)的病理进程中,肠道固有层巨噬细胞的极化状态发生显著改变,从抗炎修复的 M2 型向促炎的 M1 型转化。这种极化失衡导致 M1 型巨噬细胞大量释放 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等促炎细胞因子,从而加剧肠道局部的炎症反应[40]。此外,活化的 M1 型巨噬细胞还通过产生活性氧(ROS)和基质金属蛋白酶(MMPs)直接损伤肠上皮细胞,破坏肠道屏障的结构完整性[41]。调控巨噬细胞极化的关键信号通路,如 STAT1/STAT6 和 PPAR γ ,在 AP 中发生异常,其中 STAT1 的过度激活促进 M1 极化,而 STAT6 和 PPAR γ 的活性受抑则削弱了 M2 的转化能力,这些通路因此成为潜在的治疗靶点[40]。研究表明,通过干预这些信号通路来恢复巨噬细胞极化平衡,有望减轻 AP 相关的肠道损伤和全身炎症反应。

4.2. 中性粒细胞浸润与 NETosis

AP 发生时,大量中性粒细胞被招募至肠道组织,通过释放弹性蛋白酶、髓过氧化物酶和活性氧等效应分子,直接造成组织损伤[42]。更为关键的是,中性粒细胞胞外陷阱(NETs)的形成过程,即 NETosis,在 AP 中显著增加。NETs 由 DNA 骨架和组蛋白、蛋白酶等组成,这些成分可激活凝血系统并损伤血管内皮细胞,从而加剧微循环障碍和组织损伤[41]。实验研究证实,使用 PAD4 抑制剂等药物抑制 NETosis,能够显著减轻 AP 小鼠模型的肠道损伤和全身炎症反应,提示 NETosis 是 AP 肠 - 免疫轴失衡中的一个关键病理环节[41]。因此,靶向中性粒细胞过度活化和 NETosis 的干预策略,为 AP 的治疗提供了新的方向。

4.3. 淋巴细胞亚群功能紊乱

AP 状态下,肠道相关淋巴组织(GALT)中 CD4⁺ T 细胞亚群的平衡被打破,表现为促炎的 Th1 和 Th17 细胞比例显著升高,而免疫抑制性的 Treg 细胞比例则明显下降[40]。Th17 细胞分泌的 IL-17 能够强力促进中性粒细胞的募集和肠道炎症的持续,而 Treg 细胞的减少则削弱了机体控制过度免疫反应的能力,导致免疫稳态失衡[40]。此外,B 细胞功能也受到影响,其产生的分泌型 IgA (sIgA)在 AP 时水平降低,这直接削弱了肠道黏膜的免疫防御功能,增加了病原体入侵的风险[43]。这种淋巴细胞亚群的功能紊乱,不仅加剧了肠道局部炎症,还通过“肠 - 胰轴”影响胰腺的病理进程,成为 AP 肠 - 免疫轴失衡的重要特征[44],需要强调的是,上述免疫细胞并非孤立作用:M1 巨噬细胞分泌的 IL-23 可促进 Th17 细胞产生 IL-17,后者募集中性粒细胞浸润;而浸润的中性粒细胞通过 NETs 和 HMGB1 进一步激活巨噬细胞,形成正反馈放大环。这一级联网络直接驱动 AP 的胰腺坏死和全身炎症反应。

5. 肠 - 免疫轴调控机制及治疗策略

5.1. 关键信号通路在肠 - 免疫轴中的作用

TLR4/MyD88/NF- κ B 通路是连接肠道菌群与免疫细胞的核心信号轴。在急性胰腺炎(AP)中,肠道屏

障受损导致脂多糖(LPS)等内毒素移位, LPS 与肠上皮细胞及免疫细胞表面的 TLR4 结合, 通过 MyD88 依赖途径激活 NF- κ B, 诱导大量促炎因子(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)表达, 形成炎症正反馈, 加剧胰腺及肠道损伤[36]。高甘油三酯血症可通过调节肠道菌群, 以 TLR4 依赖性方式上调甘油磷脂代谢, 增加溶血磷脂酰胆碱(LysoPC)含量, 从而加重 AP 胰腺损伤[45]。此外, 大黄酸可通过调节肠道菌群减少氧化三甲胺(TMAO)的产生, 进而抑制 TMAO 诱导的 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路激活, 减轻腺泡细胞炎症[46]。

NLRP3 炎症小体在 AP 肠道中过度活化, 促进 IL-1 β 和 IL-18 的成熟释放, 加剧免疫细胞浸润和屏障损伤。研究表明, 肠道菌群与 NLRP3 之间存在双向调节作用: 肠道菌群缺失可减弱肠道 NLRP3 炎症小体活性, 减轻 AP 严重程度; 而粪菌移植(FMT)则可重新激活 NLRP3 并加重病情[3]。紫云英苷可通过靶向 NLRP3 信号通路及调节肠道微生物稳态来减轻雨蛙素诱导的 AP [47]。此外, 肠-脑轴通过迷走神经释放乙酰胆碱, 激活 α 7nAChR 受体, 抑制巨噬细胞促炎反应, 形成抗炎胆碱能通路。电针刺激足三里穴可增加迷走神经活性, 上调胰腺中 α 7nAChR⁺巨噬细胞频率, 从而抑制全身炎症并减轻 AP, 而迷走神经切断术或 α 7nAChR 拮抗剂可削弱该保护作用, 提示该通路在 AP 中功能受损[48]。

5.2. 基于肠道菌群的干预策略

益生菌补充是恢复 AP 患者肠道菌群多样性的重要策略。乳酸杆菌和双歧杆菌等益生菌可增加短链脂肪酸(SCFAs)产生, 增强肠屏障功能并调节免疫反应。研究发现, 双歧杆菌假长双歧杆菌可通过其代谢产物乙酸, 经 GPR43 受体抑制巨噬细胞 M1 极化, 从而减轻 AP 小鼠的胰腺损伤、炎症和细胞凋亡[9]。乳果糖作为一种益生元, 可显著富集双歧杆菌属, 同时抑制大肠杆菌-志贺菌等病原菌, 并促进 SCFAs 的产生, 从而改善 AP 患者的肠道功能障碍[49]。此外, 动物双歧杆菌乳亚种 BB-12 预处理可通过调节肠道乳杆菌属、嗜胆菌属等菌群丰度及相关代谢通路, 减轻 AP 小鼠的胰腺病理损伤[50]。

粪便微生物群移植(FMT)在动物模型中的结果存在矛盾: 有研究发现 FMT 可重新激活 NLRP3 炎症小体而加重 AP, 而另一些研究则报道 FMT 通过增加 NMN 减轻 AP。这种差异可能源于供体菌群来源、给药时机(预防 vs. 治疗)及 AP 模型的不同。上述研究均未进行供体代谢组学分析, 未来应优先采用“代谢物筛选 + 特定菌株”策略替代全菌群 FMT。研究表明, 肠道上皮 TLR4 缺失会加剧 AP 相关的肠道损伤, 这与乳酸杆菌耗竭和潘氏细胞减少有关, 而罗伊氏乳杆菌治疗可通过 NOD2 依赖性方式促进潘氏细胞功能, 改善胰腺和肠道损伤[36]。

5.3. 免疫调节治疗的研究进展

靶向 TLR4 的拮抗剂在 AP 模型中显示出治疗潜力。TAK-242 是一种 TLR4 抑制剂, 研究证实, 鹰嘴豆芽素 A 可通过抑制 TLR4-MAPK/NF- κ B 信号通路及 NLRP3 炎症小体活化来减轻雨蛙素诱导的 AP 及相关肠道损伤, 而 TAK-242 预处理可抵消鹰嘴豆芽素 A 在腺泡细胞中的抗炎作用[51]。此外, LPS 拮抗剂(如 eritoran)可改善由膳食乳化剂羧甲基纤维素钠诱导的 AP 加重, 该作用与抑制经典单核细胞活化有关[52]。这些研究表明, 阻断 TLR4 信号通路是减轻 AP 炎症反应的有效策略。

抗 IL-6 受体抗体(如托珠单抗)和抗 TNF- α 抗体(如英夫利西单抗)在临床试验中显示出对重症 AP 的潜在疗效。调节巨噬细胞极化的药物也是重要的研究方向。丁酸钠可通过抑制组蛋白去乙酰化酶 3 (HDAC3)及后续的组蛋白 H3K27 乙酰化, 调节巨噬细胞 M1/M2 极化平衡, 从而改善肥胖相关的重症 AP [6]。双歧杆菌假长双歧杆菌来源的乙酸可通过 GPR43 介导的 M1 巨噬细胞极化抑制来保护 AP, 巨噬细胞耗竭可消除这种保护作用[9]。此外, PPAR γ 激动剂罗格列酮等调节巨噬细胞极化的药物可促进 M2 型极化, 改善 AP 小鼠的肠道免疫微环境。芍药苷可通过抑制 NLRP3 炎症小体通路来抑制 M1 巨噬细胞极化, 从而保护 AP [53]。

5.4. 肠道屏障保护剂的临床应用

谷氨酰胺作为肠上皮细胞的主要能量底物，可促进细胞增殖和紧密连接蛋白表达。临床研究显示，谷氨酰胺可降低 AP 患者感染率。在重症急性胰腺炎大鼠模型中，谷氨酰胺治疗可显著降低血浆内毒素水平，增加肠上皮中淋巴细胞数量，并减弱肝脏和肺脏中单核吞噬细胞的聚集状态，从而控制肠源性感染的发生[10]。这表明谷氨酰胺通过调节肠道局部及肠-肝-肺轴的免疫功能，发挥肠道屏障保护作用。

锌制剂通过维持肠上皮细胞间连接和抗氧化作用，保护屏障功能，减少细菌移位。生长激素和胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)可促进肠黏膜修复，但需注意其潜在的促炎风险。此外，奥曲肽作为一种常用的 AP 治疗药物，可通过抑制细胞焦亡和恢复肠道稳态来减轻实验性重症 AP，其作用包括降低肠道通透性、减少细菌移位、逆转肠道菌群失调以及增加 SCFAs (如丙酸、乙酸和丁酸)水平[54]。潘氏细胞功能障碍是 AP 肠道屏障损伤的重要机制，补充溶菌酶可恢复部分潘氏细胞功能，增加益生菌布劳特氏菌属丰度，减少致病菌螺杆菌属，从而减轻 AP 严重程度[39]。

6. 结论

急性胰腺炎(AP)的发病机制已从单一的“胰酶自身消化”理论，演进为以肠道屏障功能障碍、菌群失调和免疫细胞异常活化为核心的“肠-免疫轴”失衡模型。这一理论框架的建立，标志着我们对 AP 病理生理的理解实现了从局部炎症向全身性网络调控的跨越。肠-免疫轴并非简单的线性通路，而是一个由肠上皮屏障、肠道微生物群落、固有及适应性免疫细胞构成的复杂反馈系统。在重症 AP 中，肠屏障的破坏导致菌群及其代谢产物(如 LPS、肽聚糖)易位入血，激活 TLR4/NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体信号通路，触发瀑布式炎症反应；而免疫细胞的异常活化(如巨噬细胞 M1 极化、中性粒细胞 NETs 形成)则进一步加剧肠上皮损伤和菌群紊乱，形成恶性循环。这种“肠-菌-免疫”三角关系的动态失衡，是解释 AP 从局部病变发展为全身性炎症反应综合征乃至多器官功能障碍的关键。

在治疗靶点层面，TLR4/NF- κ B、NLRP3 炎症小体及胆碱能抗炎通路等关键信号节点的发现，为精准干预提供了理论依据。然而，不同研究在靶点选择上存在显著差异：部分研究强调抑制 TLR4 通路的抗炎效应，另一些则主张激活 α 7nAChR 介导的胆碱能抗炎通路以恢复免疫稳态。这种看似矛盾的观点实则反映了肠-免疫轴调控的双向性——过度抑制炎症可能削弱宿主防御，而适度激活抗炎通路则可能更符合生理调控逻辑。因此，未来的治疗策略不应局限于单一靶点的阻断，而应基于疾病阶段(早期促炎期 vs. 后期免疫麻痹期)和个体免疫状态，设计“时间窗-靶点”匹配的联合方案。

当前，基于肠-免疫轴的治疗探索已从基础研究进入临床转化阶段。益生菌(如乳酸杆菌、双歧杆菌)在调节菌群、修复屏障方面展现出潜力，但临床研究结果存在异质性，可能与菌株特异性、给药时机及患者基线菌群差异有关。免疫调节剂(如胸腺肽、间充质干细胞)和肠道屏障保护剂(如谷氨酰胺、锌剂)在部分小样本试验中显示出改善预后的趋势，但缺乏大规模多中心验证。这些研究启示我们：免疫细胞并非孤立发挥作用——M1 巨噬细胞分泌 IL-23 促进 Th17 细胞产生 IL-17，后者募集中性粒细胞浸润；浸润的中性粒细胞通过 NETs 和 HMGB1 进一步激活巨噬细胞，形成正反馈放大环。这一级联网络直接驱动 AP 的胰腺坏死和全身炎症反应。因此，靶向网络中的多个节点(如联合抑制 IL-17 和 NETosis)比单靶点干预更可能打破恶性循环。例如，单一益生菌可能因无法对抗病原菌的定植抵抗而失效，而联合使用黏膜保护剂和特异性免疫调节剂则可能打破恶性循环。

展望未来，需聚焦以下具体科学问题展开研究：

- 1) 如何开发基于粪便代谢组学的生物标志物(如短链脂肪酸、色氨酸代谢物及胆汁酸谱)，用于在 AP 早期预测肠道屏障功能障碍的严重程度及细菌移位风险？
- 2) 应设计多中心、随机对照临床试验，探索 TLR4 抑制剂(如 TAK-242)联合肠道屏障保护剂(如谷氨

酰胺或锌剂)在 AP 高危患者(如高甘油三酯血症相关性 AP)中的协同治疗效果及给药时间窗。

3) 在动物模型中, 需验证“靶向 NLRP3 炎症小体的抑制剂(如 MCC950)联合特定益生菌(如双歧杆菌假长双歧杆菌)”是否能够阻断肠-免疫轴恶性循环, 并明确其对巨噬细胞 M1/M2 极化的动态调控规律。

同时, 需要建立标准化的 AP 动物模型和临床分层体系, 以解决不同研究间结果不可比的问题。从临床转化视角看, 最迫切的挑战在于: 如何在重症 AP 早期识别肠-免疫轴失衡的高危人群, 并制定动态调整的干预方案。这要求我们整合肠道屏障功能检测、菌群代谢谱分析和免疫细胞亚群监测等多维度生物标志物, 构建预测-预警-干预一体化管理体系。

参考文献

- [1] Tenner, S., Vege, S.S., Sheth, S.G., Sauer, B., Yang, A., Conwell, D.L., *et al.* (2023) American College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*, **119**, 419-437. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002645>
- [2] Agarwal, S., Goswami, P., Poudel, S., Gunjan, D., Singh, N., Yadav, R., *et al.* (2023) Acute Pancreatitis Is Characterized by Generalized Intestinal Barrier Dysfunction in Early Stage. *Pancreatology*, **23**, 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2022.11.011>
- [3] Li, X., He, C., Li, N., Ding, L., Chen, H., Wan, J., *et al.* (2020) The Interplay between the Gut Microbiota and NLRP3 Activation Affects the Severity of Acute Pancreatitis in Mice. *Gut Microbes*, **11**, 1774-1789. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1770042>
- [4] Karahan, D., Harputluoglu, M.M.M., Gul, M., Gunduz, A., Ozyalin, F., İnceoğlu, F., *et al.* (2024) Ameliorative Effects of Larazotide Acetate on Intestinal Permeability and Bacterial Translocation in Acute Pancreatitis Model in Rats. *Digestive Diseases and Sciences*, **69**, 1242-1252. <https://doi.org/10.1007/s10620-024-08326-8>
- [5] Yang, X.Y., Wan, J.H., Li, N.S., *et al.* (2022) MiR155 Disrupts the Intestinal Barrier by Inducing Intestinal Inflammation and Altering the Intestinal Microecology in Severe Acute Pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, **67**, 2209-2219. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07022-1>
- [6] Li, X., Zheng, P., Zou, Y., Guan, L., Li, N., Liu, J., *et al.* (2024) Dietary Inulin Ameliorates Obesity-Induced Severe Acute Pancreatitis via Gut-Pancreas Axis. *Gut Microbes*, **16**, Article 2436949. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2436949>
- [7] Dupraz, L., Magniez, A., Rolhion, N., Richard, M.L., Da Costa, G., Touch, S., *et al.* (2021) Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Regulate IL-17 Production by Mouse and Human Intestinal $\gamma\delta$ T Cells. *Cell Reports*, **36**, Article 109332. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109332>
- [8] Li, G.Q., Chen, H.Z., Li, L., *et al.* (2021) Role of Interleukin-17 in Acute Pancreatitis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 674803. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.674803>
- [9] Guan, L.Y., He, C., Li, X., *et al.* (2026) *Bifidobacterium Pseudolongum*-Derived Acetate Attenuates Acute Pancreatitis through GPR43-Mediated Suppression of M1 Macrophage Polarization. *Advanced Science*, **2026**, e17642. <https://doi.org/10.1002/advs.202517642>
- [10] 吴恺, 龚自华, 王兴鹏. 重症急性胰腺炎大鼠肠-肝-肺轴免疫单核吞噬细胞变化[J]. 胰腺病学, 2002(1): 17-19.
- [11] Gu, M., Pan, S., Li, Q., Qi, Z., Deng, W. and Bai, N. (2021) Chitosan and Chitoooligosaccharides Attenuate Soyabean Meal-Induced Intestinal Inflammation of Turbot (*Scophthalmus maximus*): Possible Involvement of NF- κ B, Activator Protein-1 and Mitogen-Activated Protein Kinases Pathways. *British Journal of Nutrition*, **126**, 1651-1662. <https://doi.org/10.1017/s0007114521000489>
- [12] Lamas, B., Hernandez-Galan, L., Galipeau, H.J., Constante, M., Clarizio, A., Jury, J., *et al.* (2020) Aryl Hydrocarbon Receptor Ligand Production by the Gut Microbiota Is Decreased in Celiac Disease Leading to Intestinal Inflammation. *Science Translational Medicine*, **12**, eaba0624. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aba0624>
- [13] Fusco, R., Cordaro, M., Siracusa, R., D'Amico, R., Genovese, T., Gugliandolo, E., *et al.* (2020) Biochemical Evaluation of the Antioxidant Effects of Hydroxytyrosol on Pancreatitis-Associated Gut Injury. *Antioxidants*, **9**, Article 781. <https://doi.org/10.3390/antiox9090781>
- [14] 杨廉泽, 颜强, 李学应, 周忠信. 急性重症胰腺炎患者肠黏膜屏障功能的改变[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(9): 903-905.
- [15] Cheng, R., Wang, J., Wu, Q., Peng, P., Liao, G., Luo, X., *et al.* (2024) The Predictive Value of Serum DAO, HDC, and MMP8 for the Gastrointestinal Injury in the Early Stage of Acute Pancreatitis in an Animal Model and a Clinical Study.

- International Journal of General Medicine*, **17**, 1937-1948. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s461352>
- [16] Yang, W., Xu, H.W., Lu, X.R., *et al.* (2022) Overexpression of miR-122 Impairs Intestinal Barrier Function and Aggravates Acute Pancreatitis by Downregulating Occludin Expression. *Biochemical Genetics*, **60**, 382-394. <https://doi.org/10.1007/s10528-021-10106-2>
- [17] 曾志宇. 急性胰腺炎肠屏障功能障碍的研究现状[J]. 医学综述, 2013, 19(20): 3737-3739.
- [18] Casas, A.I., Nogales, C., Mucke, H.A.M., Petraina, A., Cuadrado, A., Rojo, A.I., *et al.* (2020) On the Clinical Pharmacology of Reactive Oxygen Species. *Pharmacological Reviews*, **72**, 801-828. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019422>
- [19] Walter, F.R., Harazin, A., Tóth, A.E., Veszélka, S., Santa-Maria, A.R., Barna, L., *et al.* (2022) Blood-Brain Barrier Dysfunction in L-Ornithine Induced Acute Pancreatitis in Rats and the Direct Effect of L-Ornithine on Cultured Brain Endothelial Cells. *Fluids and Barriers of the CNS*, **19**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s12987-022-00308-0>
- [20] 刘晓臣, 彭燕. 肠屏障功能障碍与重症急性胰腺炎[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(32): 3131-3135.
- [21] Li, X.Y., He, C., Zhu, Y. and Lu, N.H. (2020) Role of Gut Microbiota on Intestinal Barrier Function in Acute Pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 2187-2193. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i18.2187>
- [22] Xiong, B.Y., Zhang, W.C., Liu, R., *et al.* (2021) Okra Pectin Relieves Inflammatory Response and Protects Damaged Intestinal Barrier in Caerulein-Induced Acute Pancreatic Model. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **101**, 863-870. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10693>
- [23] Zhang, P., Li, Y., Chen, Z., Wang, X. and Pavlovna, K.I. (2025) Comprehensive Analysis of Intestinal Barrier Function and Microbial Diversity Changes in L-Arginine-Induced Acute Pancreatitis Mice. *European Journal of Medical Research*, **30**, Article No. 912. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-03199-7>
- [24] Hu, X.M., Gong, L., Zhou, R.L., *et al.* (2021) Variations in Gut Microbiome Are Associated with Prognosis of Hypertriglyceridemia-Associated Acute Pancreatitis. *Biomolecules*, **11**, Article 695. <https://doi.org/10.3390/biom11050695>
- [25] Wang, Z., Guo, M., Yang, S., Chen, Y., Cheng, J., Huang, Z., *et al.* (2024) Intestinal Microflora and Metabolites Affect the Progression of Acute Pancreatitis (AP). *Gut Pathogens*, **16**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1186/s13099-024-00652-6>
- [26] Yu, S.S., Xiong, Y.Y., Xu, J., *et al.* (2020) Identification of Dysfunctional Gut Microbiota through Rectal Swab in Patients with Different Severity of Acute Pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, **65**, 3223-3237. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06061-4>
- [27] Li, C., Wen, Y., Tong, Q., Peng, Y., Yu, D., Rao, Y., *et al.* (2024) Gut Microbiota-Melatonin Signaling Axis in Acute Pancreatitis: Revealing the Impact of Gut Health on Pancreatic Inflammation and Disease Severity in a Case-Control Study. *Medicine*, **103**, e38689. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000038689>
- [28] Gou, Y., Yao, L., Yang, W., Chen, Q., Wen, Y. and Cao, J. (2025) Development of a Three-Species Gut Microbiome Diagnostic Model for Acute Pancreatitis and Its Association with Systemic Inflammation: A Prospective Cross-Sectional Study. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 26034. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-11042-6>
- [29] Song, X., Li, J., Wang, D., Han, Z., Yan, X., Yang, Z., *et al.* (2025) Metagenomics Reveals Functional Profiles of Gut Microbiota during the Recovery Phase of Acute Pancreatitis. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 20549. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-05127-5>
- [30] Lang, Q., Zeng, Y.J., Yao, H., *et al.* (2025) Gut Microbiota: New Perspective on the Treatment of Acute Pancreatitis and Clinical Application Prospects. *Chinese Critical Care Medicine*, **37**, 797-801.
- [31] Yan, X., Li, J. and Wu, D. (2023) The Role of Short-Chain Fatty Acids in Acute Pancreatitis. *Molecules*, **28**, Article 4985. <https://doi.org/10.3390/molecules28134985>
- [32] Liu, J., Yan, Q., Li, S., Jiao, J., Hao, Y., Zhang, G., *et al.* (2024) Integrative Metagenomic and Metabolomic Analyses Reveal the Potential of Gut Microbiota to Exacerbate Acute Pancreatitis. *npj Biofilms and Microbiomes*, **10**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1038/s41522-024-00499-4>
- [33] Deng, X., Wu, X., Wang, R., Qiao, X., Cao, T., Xu, Y., *et al.* (2025) Gut Microbiota-Based Biomarkers for Precision Subtype Classification and Mechanistic Understanding of Biliary and Hyperlipidemic Acute Pancreatitis. *Frontiers in Microbiology*, **16**, Article 1695811. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1695811>
- [34] Wang, L.J., Jin, Y.L., Pei, W.L., *et al.* (2024) Amuc_1100 Pretreatment Alleviates Acute Pancreatitis in a Mouse Model through Regulating Gut Microbiota and Inhibiting Inflammatory Infiltration. *Acta Pharmacologica Sinica*, **45**, 570-580. <https://doi.org/10.1038/s41401-023-01186-4>
- [35] Liu, L.W., Xie, Y., Li, G.Q., *et al.* (2023) Gut Microbiota-Derived Nicotinamide Mononucleotide Alleviates Acute Pancreatitis by Activating Pancreatic SIRT3 Signalling. *British Journal of Pharmacology*, **180**, 647-666. <https://doi.org/10.1111/bph.15980>
- [36] Mei, Q.X., Huang, Z.H., Fu, Y., *et al.* (2022) Intestinal TLR4 Deletion Exacerbates Acute Pancreatitis through Gut Microbiota Dysbiosis and Paneth Cells Deficiency. *Gut Microbes*, **14**, Article 2112882.

- <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2112882>
- [37] Zou, Y.Y., Li, N.S., Li, X.Y., *et al.* (2026) Gut Microbiota Dysbiosis Exacerbates Acute Pancreatitis via *Escherichia coli*-Driven Neutrophil Heterogeneity and NETosis. *Gut Microbes*, **18**, Article 2606480. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2606480>
- [38] Zhang, C., Li, G.Q., Lu, T.Q., *et al.* (2023) The Interaction of Microbiome and Pancreas in Acute Pancreatitis. *Biomolecules*, **14**, Article 59. <https://doi.org/10.3390/biom14010059>
- [39] Fu, Y., Mei, Q.X., Huang, Z.H., *et al.* (2022) Paneth Cells Protect against Acute Pancreatitis via Modulating Gut Microbiota Dysbiosis. *mSystems*, **7**, e0150721. <https://doi.org/10.1128/msystems.01507-21>
- [40] Yan, H.L., Dang, X.B., Du, G.L., *et al.* (2026) IL-35, IL-37, and IL-38 in Acute Pancreatitis: Proposed Immunopathogenic Mechanisms and Therapeutic Potential. *Frontiers in Immunology*, **17**, Article 1728737. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1728737>
- [41] Liu, Q., Ruan, K.Y., An, Z.H., *et al.* (2025) Updated Review of Research on the Role of the Gut Microbiota and Microbiota-Derived Metabolites in Acute Pancreatitis Progression and Inflammation-Targeted Therapy. *International Journal of Biological Sciences*, **21**, 1242-1258. <https://doi.org/10.7150/ijbs.108858>
- [42] Wu, D., Cai, W.H., Wu, Z.H., *et al.* (2025) Multi-Omics Profiles Reveal Immune Microenvironment Alterations Associated with PD-L1 Checkpoint in Acute Pancreatitis in the Early Phase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **751**, Article 151451. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2025.151451>
- [43] 杜佳亮, 钱雅君, 许雅丽, 等. 肠道黏液屏障受损在高脂血症急性胰腺炎重症化中的机制研究[J]. 中华危重病急救医学, 2026, 38(2): 158-165.
- [44] 孙琦, 刘云天, 余洋, 等. 丁酸钠调节“肠道菌群-代谢-免疫”轴治疗急性胰腺炎的机制及临床应用研究进展[J]. 山东医药, 2025, 65(11): 122-126.
- [45] Song, X.F., Qiao, L., Chang, J.J., *et al.* (2025) Hypertriglyceridemia-Modulated Gut Microbiota Promotes Lysophosphatidylcholine Generation to Aggravate Acute Pancreatitis in a TLR4-Dependent Manner. *iMeta*, **4**, e70003. <https://doi.org/10.1002/imt2.70003>
- [46] Zhang, Y.S., Liu, J.F., Zhang, X.N., *et al.* (2025) Rhein Alleviates Acute Pancreatitis by Inhibiting TMAO-Mediated Inflammatory Signaling Pathways and Reducing Acinar Cell Injury. *Journal of Advanced Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.11.056>
- [47] Jia, Y., Shi, Y.X., Wang, J., *et al.* (2025) Astragaloside Attenuates Caerulein-Induced Acute Pancreatitis by Targeting the NLRP3 Signaling Pathway and Gut Microbiota. *Bioresources and Bioprocessing*, **12**, Article No. 139. <https://doi.org/10.1186/s40643-025-00977-3>
- [48] Zhang, L., Wu, Z., Zhou, J., Lu, S., Wang, C., Xia, Y., *et al.* (2021) Electroacupuncture Ameliorates Acute Pancreatitis: A Role for the Vagus Nerve-Mediated Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**, Article 647647. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.647647>
- [49] Wang, J.Y., Jiang, M.L., Hu, Y., *et al.* (2023) Lactulose Regulates Gut Microbiota Dysbiosis and Promotes Short-Chain Fatty Acids Production in Acute Pancreatitis Patients with Intestinal Dysfunction. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **163**, Article 114769. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114769>
- [50] Du, B., Hu, X.X., Lou, J., *et al.* (2025) Role of Bifidobacterium Animalis Subsp. Lactis BB-12 in Mice with Acute Pancreatitis. *AMB Express*, **15**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s13568-025-01867-9>
- [51] Pan, X.H., Ye, L.Y., Li, J.H., *et al.* (2023) Biochanin A Ameliorates Caerulein-Induced Acute Pancreatitis and Associated Intestinal Injury in Mice by Inhibiting TLR4 Signaling. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **113**, Article 109229. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109229>
- [52] Feng, Y.P., Chen, W.J., Chen, J.Y., *et al.* (2025) Dietary Emulsifier Carboxymethylcellulose-Induced Gut Dysbiosis and SCFA Reduction Aggravate Acute Pancreatitis through Classical Monocyte Activation. *Microbiome*, **13**, Article 83. <https://doi.org/10.1186/s40168-025-02074-1>
- [53] Yuan, C.C., Xu, X.M., Wang, N.Z., *et al.* (2022) Paeonol Protects against Acute Pancreatitis by Inhibiting M1 Macrophage Polarization via the NLRP3 Inflammasomes Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **600**, 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.02.019>
- [54] Zhao, M.Q., Cui, M.Y., Fan, M.Y., *et al.* (2025) Octreotide Attenuates Experimental Severe Acute Pancreatitis through Inhibiting Pyroptosis and Modulating Intestinal Homeostasis. *European Journal of Pharmacology*, **994**, Article 177314. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.177314>