论著

文章编号:1000-5404(2005)24-2418-04

清胰Ⅱ号和粉防己碱对实验性重症急性胰腺炎的治疗作用

兑丹华,高占峰,赵 鹏,陈正修,李 仙 (遵义医学院附属医院肝胆胰外科,遵义 563003)

提 要:目的 探讨清胰Ⅱ号和粉防己碱对香猪重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的治疗作用及其机制。**方法** 采用牛磺脱氧胆酸钠诱发香猪重症急性胰腺炎模型,随机分为4组,每组8头:生理盐水(NS)组;粉防己碱(tetrandrine,Tet)组;中药清胰Ⅱ号(chinese medicine qingyi tang, CMQ)组;Tet + CMQ联合组。分别于制模前后不同时间采集各组动物门静脉血和中心静脉血,检测血清中IL-1β、IL-6浓度及淀粉酶活性。光镜下,观察胰、肺、肠、肝组织的病理变化及动物死亡情况。**结果** 与NS组相比,Tet、CMQ均可降低SAP香猪的死亡率,减轻SAP香猪的胰腺及胰外器官的病理性损伤,可减轻胰出血、坏死程度和胰外器官组织细胞结构破坏,减少腹水的生成和皂化斑的形成;显著降低各时间点门静脉、中心静脉血清IL-1β、IL-6的浓度及血清淀粉酶活性($P<0.01$);作用效果二者相当($P>0.05$),而联合组的治疗效果更好($P<0.01$,$P<0.05$)。**结论** 清胰Ⅱ号、粉防己碱均可降低SAP猪的死亡率,且二者呈现明显的协同作用。

关键词: 粉防己碱;清胰Ⅱ号;重症急性胰腺炎;白细胞介素

中图法分类号: R-322;R282.71;R576.05 **文献标识码:** A

Therapeutic effects and mechanism of tetrandrine and Qingyi tang on severe acute pancreatitis

DUI Dan-hua, GAO Zhan-feng, ZHAO Peng, CHEN Zheng-xiu, LI Xian (Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The First Affiliated Hospital, Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of tetrandrine, Chinese medicine Qingyi tang on severe acute pancreatitis induced by sodium taurodeoxycholate in miniature pigs with endotoxemia and to explore possible mechanism. **Methods** A total of 32 Guizhou miniature pigs were established into severe acute pancreatitis by sodium taurodeoxycholate and then divided randomly to be treated with physiologic saline (control group), tetrandrine, Chinese medicine Qingyi tang, and tetrandrine combined with Chinese medicine Qingyi tang. At pre-model, and 1, 6, 12, 24, 48, 72, 96 h after inducing SAP, the blood of all pigs were drawn from portal vein and vena cava at same time and separated for plasma or serum to measure activity of amylase, IL-1β, IL-6. The general situation of animal and pathologic changes of pancreas, liver, duodenum, lung were observed by macrography and microscopy respectively. The mortality of pigs in different group was recorded. **Results** Tetrandrine, Chinese medicine Qingyi tang reduced the mortality ($P<0.05$ or $P<0.01$) and ascities volume significantly, ameliorated the inflammatory injury of pancreas and other organs obviously, as well as IL-1β, IL-6 and activity of amylase, increased the concentration of motilin in the blood of both portal vein and vena cava. The effect of tetrandrine was similar to that of Chinese medicine Qingyi tang ($P>0.05$). The effect of their combination was better than that of other groups ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion** Tetrandrine, Chinese medicine Qingyi tang exert a good therapeutic effect on severe acute pancteatitis induced by sodium taurodeoxycholate in pigs. The mechanism might be related to reducing the concentration of gastrin, IL-1β, IL-6, increasing the concentration of motilin in blood, furthermore accelerating the intestinal peristalsis and drainage of poisonous substance in intestines, alleviating ileus and endotoxemia, reducing the generation of IL-1β, IL-6 and preventing the cascade induced by the the early inflammatory mediator.

Key words: tetrandrine; Qingyi tang; severe acute pancreatitis; interleukin

基金项目: 贵州省科技厅中医药现代化资助项目[2002(13)]

Supported by the Funds for Modernization of Chinese Medicine by Sci & Tech Department of Guizhou Province (2002[13])

作者简介: 兑丹华(1957-),女,河南省安阳市人,副教授,主要从事肝胆外科临床方面的研究,发表论文12篇。电话:(0852)8608573

收稿日期: 2005-04-06;**修回日期:** 2005-09-12

重症急性胰腺炎（severe acute pancreatitis，SAP）是一类以胰腺腺泡的急性损害和胰腺的急性炎症为基本病理损伤的疾病。临床上，它除有局部病变所特有的表现外，常伴有明显的全身性炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome，SIRS），甚至导致多器官功能衰竭（multiple organ failure，MOF），病死率达 30% ~50%[1]。如何阻止 SAP 的发生和发展，是临床与基础研究工作者多年来一直探索而尚未有效解决的一个难题。中药复方清胰Ⅱ号和中药汉防己提取物粉防己碱（tetrandrine，Tet）在对 SAP 的临床和动物实验研究中有显著的疗效[2,3]。为进一步探讨 SAP 的发病机制及寻求合理有效的综合治疗方案。本研究采用贵州香猪经胰管逆行注入牛磺胆酸钠溶液复制重症急性胰腺炎模型，清胰Ⅱ号及 Tet 单用及联合应用的疗效进行比较，为临床提供对 SAP 治疗的实验依据。

1　材料与方法

1.1　主要试剂及仪器

粉防己碱，第二军医大学植物药化研究室提供。配成浓度为 30 mg/ml 的溶液，高压灭菌，4 ℃保存备用。清胰Ⅱ号（由大黄、赤芍、厚朴、元胡等 8 味中药组成）浓缩液，遵义医学院附属医院制剂室提供。煎煮使药液浓缩 1 倍。牛磺脱氧胆酸钠，购自中国医药（集团）上海化学试剂公司实验前用双蒸水配成 50 mg/ml 溶液，高压灭菌，4 ℃保存备用。淀粉酶测定试剂盒购自南京建成生物工程研究所。IL-1β、IL-6 购自北京北免东雅生物技术研究所。

1.2　动物疾病模型的复制及分组处理

成年（12 ±2）月龄健康贵州小型（香）猪（由贵阳中医学院和贵州省畜禽良种场提供）32 头，体质量（20 ±2.5）kg，雌雄不拘，随机分成 4 组，每组 8 只：Ⅰ组为生理盐水组（SAP + NS）；Ⅱ组为中药清胰Ⅱ号组（SAP + CMQ）；Ⅲ组为粉防己碱组（SAP + Tet）；Ⅳ组为清胰Ⅱ号 + 粉防己碱组（SAP + CMQ + Tet）。各组受实动物术前禁食 12 h、禁饮 6 h。参照邹树等[6]的方法复制猪 SAP 模型。并行中心静脉插管，门静脉插管，胃造瘘。术后每天禁食补液［静脉营养热卡按（17.5 ±1.8）kcal/kg 计算］。

1.3　给药剂量及方式

制 SAP 模型后 2 h，经中心静脉或胃管给予生理盐水或相应的药物。SAP + NS 组经中心静脉滴注生理盐水（0.5 ml/kg），同时经胃管推注生理盐水（5 ml/kg），2 次/d；CMQ 组经胃管推注清胰Ⅱ号浓缩液（5 ml/kg），2 次/d；Tet 组经左颈外静脉滴注浓度为 30 mg/ml 粉防己碱（0.5 ml/kg），2 次/d；CMQ + Tet 组经左颈外静脉滴注粉防己碱（0.5 ml /kg），同时经胃管推注清胰Ⅱ号浓缩液（5 ml/kg），2 次/d。

1.4　观察指标

各组动物于制模前（pre-model，PM），制模后 1、6、12、24、48、72、96 h 分别自中心静脉、门静脉采血，测定其淀粉酶活性、IL-1β、IL-6 的浓度。此外取部分动物的胰腺、肺、十二指肠、肝组织作病理切片。光镜下，观察其组织、形态学变化。

1.5　统计学分析

各组动物死亡率差异的检验采用 Fisher 确切概率法；同一时间点各组动物数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用两样本均数的双侧 t 检验；同一组内采用各时间点采用方差分析。

2　结果

2.1　SAP 猪 96 h 死亡情况

在观察时间内（96 h），生理盐水组动物的死亡率为 50%，各治疗组均可有效降低动物的死亡率，其中中药组（25%，$P < 0.05$），Tet 组（12.5%，$P < 0.01$）而联合用药组动物全部存活（$P < 0.01$）。表明清胰Ⅱ号和粉防己碱对重症急性胰腺炎均有治疗作用，且二者有明显的协同作用。

2.2　各实验组血清淀粉酶活性的变化

如表 1 所示 SAP 诱发后 6 h，SAP + NS 组的血清淀粉酶活性即显著升高为至 24 h 达峰值，与制模前、制模后 1、6、12 h 相比均有非常显著性差异（$P < 0.01$），此后血清淀粉酶活性开始下降，但 96 h 仍处于较高水平，与制模前相比有非常显著性差异（$P < 0.01$）。治疗组除制模前、制模后 1 h 外，其余各时间点血清淀粉酶活性与 SAP + NS 组均有非常显著性差异（$P < 0.01$），且 CMQ + Tet 组效果优于 CMQ 组和 Tet 组，提示清胰Ⅱ号与粉防己碱在抑制重症急性胰腺炎血清淀粉酶活性有协同作用。

表 1　各组血清淀粉酶活性变化比较（$n = 8$，$\bar{x} \pm s$，U/L）

Tab 1　Changes of serum amylase activity in each group（$n = 8$，$\bar{x} \pm s$，U/L）

	Normal saline	Qingyi tang	Tetrandrine	Qingyi tang and tetrandrine
Pre-model	2 923.06 ±495.67	3 015.92 ±394.65	2 968.33 ±192.56	2 829.98 ±208.58
1 h	2 973.82 ±265.39	3 089.02 ±316.41	3 159.95 ±212.75	2 909.64 ±166.90
6 h	4 887.59 ±592.84△△	3 733.32 ±554.56**	3 737.10 ±307.92**△△	3 444.62 ±258.15**△△
12 h	7 552.38 ±688.21△△	4 588.53 ±829.22**△	3 844.93 ±249.47**$△△	3 099.93 ±200.91** $$##
24 h	11 911.2 ±1185.29△△	5 992.18 ±971.54**△△	3 638.39 ±317.85**$$△△	2 979.43 ±122.62** $$##
48 h	8 502.76 ±728.17△△	5 728.23 ±742.23**△△	2 950.85 ±154.61**$$	2 950.45 ±282.29**$$
72 h	7 679.26 ±117.50△△	5 110.89 ±375.75**△△	3 011.72 ±133.75**$$	2 925.38 ±228.36**$$
96 h	6 673.06 ±197.28△△	4 217.40 ±381.41**	2 911.06 ±61.40 $	2 855.60 ±181.10*

△：$P < 0.05$，△△：$P < 0.01$，*vs* pre-model；**：$P < 0.01$，*vs* normal saline；$：$P < 0.05$，$$：$P < 0.01$，*vs* Qingyi tang；##：$P < 0.01$，*vs* Tetrandrine

［The reference value of serum amylase in adult Guizhou miniature pigs is（92.59 ±11.18）IU/L[4]］

2.3　清胰Ⅱ号、Tet 对 SAP 猪门静脉、中心静脉血清 IL-1β 浓度的影响

如表 2、3 所示，SAP 发生后 1 h，SAP + NS 组门静脉、中心静脉血清 IL-1β 开始上升，至 24 h 达峰值，之后有所降低，至 96 h 时仍高于制模前。各治疗组除制模前、制模后 1 h 外，其余各时间点与 SAP + NS 相比均有非常显著性差异（$P < 0.01$），各治疗组间差异不明显（$P > 0.05$）。提示：清胰Ⅱ号、粉防己碱都可抑制 SAP 早期 IL-1 的升高，从而发挥对机体的保护作用，二者效应相当。

表2 各实验动物组外周静脉血清 IL-1β 浓度变化比较($n=8$, ng/ml)

Tab 2 Changes of serum IL-1β level in peripheral vein from pigs in each group ($n=8$, ng/ml)

	Normal saline	Qingyi tang	Tetrandrine	Qingyi tang and tetrandrine
Pre-model	0.146±0.042	0.125±0.064	0.118±0.081	0.135±0.058
1 h	0.164±0.040	0.126±0.063	0.124±0.047	0.163±0.046
6 h	0.189±0.032	0.130±0.052	0.096±0.027**	0.148±0.068
12 h	0.220±0.034△	0.104±0.019**	0.109±0.049**	0.113±0.026**
24 h	0.238±0.027△△	0.096±0.030**	0.114±0.052**	0.106±0.021**
48 h	0.191±0.047	0.096±0.032**	0.083±0.037**	0.087±0.021**
72 h	0.170±0.014▲	0.080±0.024**	0.084±0.040**	0.084±0.024**
96 h	0.170±0.028▲	0.070±0.024**△	0.067±0.032**	0.066±0.031**

**: $P<0.01$, *vs* normal saline; △: $P<0.05$, △△: $P<0.01$, *vs* pre-model; ▲: Sample size is 4

表3 各实验动物组门静脉血清 IL-1β 浓度变化比较($n=8$, $\bar{x}\pm s$, ng/ml)

Tab 3 Changes of portal vein serum IL-1β level in pigs of each group ($n=8$, $\bar{x}\pm s$, ng/ml)

	Normal saline	Qingyi tang	Tetrandrine	Qingyi tang and tetrandrine
Pre-model	0.185±0.041	0.168±0.067	0.179±0.033	0.194±0.031
1 h	0.236±0.037	0.235±0.093	0.184±0.043*	0.195±0.028**
6 h	0.259±0.054	0.175±0.035*	0.144±0.069**	0.159±0.043**
12 h	0.339±0.106	0.164±0.052**	0.138±0.059**	0.128±0.031**△
24 h	0.420±0.107△△	0.133±0.043**	0.139±0.035**	0.115±0.039**△
48 h	0.331±0.064△△	0.126±0.033**	0.127±0.038**	0.103±0.033**△△
72 h	0.235±0.050▲	0.130±0.022**	0.109±0.018**	0.090±0.024**$△△
96 h	0.180±0.014▲	0.095±0.021**	0.080±0.017**△△	0.075±0.015**△△

**: $P<0.01$, *vs* normal saline; △: $P<0.05$, △△: $P<0.01$, *vs* pre-model; ▲: Sample size is 4

2.4 清胰Ⅱ号、Tet 对 SAP 猪门静脉、中心静脉血清 IL-6 浓度浓度的影响

如表4、5所示，SAP 发生后，SAP+NS 组门静脉、中心静脉血清 IL-6 即开始升高，至 24 h 达峰值，之后略有降低，至 96 h 时仍处于较高水平。各治疗组除制模前、制模后 1 h 外，其余各时间点血清中 IL-6 浓度与 SAP+NS 组相比均有非常显著性差异($P<0.01$)，各治疗组间差异不明显($P>0.05$)，表明在重症急性胰腺炎的早期即有血中 IL-6 浓度升高，且随病程的发展而加重，Tet 组可有效地降低血中 IL-6 的浓度，两组效应相当($P>0.05$)，联合组在 72、96 h 两个时间点的治疗效果优于 Tet 组和 CMQ 组。

2.5 组织形态学变化

SAP+NS 组香猪腹腔内可见大量淡黄色或血性积液，大网膜可见不同程度的皂化斑；胃和肠壁明显扩张，肠管呈暗红色或紫红色；胰腺外观肿胀，可见较大面积出血坏死灶(60% 左右)；肺组织呈现不同程度的充血性改变，有点片状出血灶；肝肿胀，可见局灶性出血点。CMQ、Tet 治疗组腹腔内仅见少量或中等量积液；胃肠轻度扩张，胰腺外观轻度肿胀，可见散在小面积出血、坏死灶(20% 左右)肺组织呈现不同程度的充血性改变；肝轻度肿胀、淤血。光镜检查所见 SAP+NS 组胰腺可见大片状出血、坏死，间质大量炎症细胞浸润，胰腺组织可见大片状脂肪坏死及灶状钙皂形成；肺泡壁明显增厚，肺间质水肿、出血，大量炎性细胞浸润；肠黏膜大片状坏死、剥脱，大量炎性细胞浸润，肌层间质血管扩张充血，肠腔内可见大量脱落的黏膜组织及出血；肝细胞浊肿，间质大量淤血，伴大量炎性细胞浸润。CMQ、Tet 组胰腺腺泡轻度肿胀，偶见小灶状坏死，局灶状出血及纤维组织增生，少量炎性细胞浸润；肺泡壁轻度增厚，肺泡毛细血管轻度充血，间质可见少量红细胞浸出及少量炎症细胞浸润；肠黏膜部分脱落，固有层水肿、血管充血，伴少量炎性细胞浸润；肝细胞轻度浊肿，间质少量淤血。

表4 各实验动物组门静脉血清 IL-6 浓度变化比较($n=8$, $\bar{x}\pm s$, pg/ml)

Tab 4 Changes of portal vein serum IL-6 level in pigs of each group ($n=8$, $\bar{x}\pm s$, pg/ml)

	Normal saline	Qingyi tang	Tetrandrine	Qingyi tang and tetrandrine
Pre-model	181.09±45.25	155.74±38.63	184.97±39.47	172.23±28.23
1 h	189.47±56.83	168.92±34.28	194.34±37.54	179.31±39.41
6 h	230.56±66.07	167.13±34.11	194.31±29.17	174.74±32.54
12 h	320.68±54.43△△	177.97±32.83**	186.93±23.46**	183.32±33.49**
24 h	434.47±52.68△△	194.24±41.12**	203.94±22.25**△△	190.25±18.94**
48 h	401.66±47.39△△	202.87±36.94**	199.66±34.13**	167.78±18.69**
72 h	400.23±14.08△△▲	220.45±21.29**	180.45±24.39**$$	151.48±16.36**$$#
96 h	335.21±21.25▲	200.19±21.63**	175.26±30.39**	135.84±16.81**$$##

**: $P<0.01$, *vs* normal saline; #: $P<0.05$, ##: $P<0.01$, *vs* Qingyi tang; $: $P<0.05$, $$: $P<0.01$, *vs* tetrandrine; △△: $P<0.01$, *vs* pre-model; ▲: Sample size is 4

表5 各实验动物组外周静脉血清 IL-6 浓度变化比较($n=8$, $\bar{x}\pm s$, pg/ml)

Tab 5 Changes of peripheral vein serum IL-6 level in pigs of each group ($n=8$, $\bar{x}\pm s$, pg/ml)

	Normal saline	Qingyi tang	Tetrandrine	Qingyi tang and tetrandrine
Pre-model	84.67±25.68	82.42±13.99	88.25±28.11	81.84±17.07
1 h	114.98±39.96	114.71±59.47△	102.19±27.04	107.22±23.40
6 h	152.86±31.50△	99.39±22.51*	107.19±16.05*	110.92±21.70*
12 h	188.53±31.41△△	110.71±23.69**	117.02±17.00**	120.41±15.98**△
24 h	218.03±33.50△△	127.82±25.51**△△	120.20±11.04**	127.99±20.56**△△
48 h	209.74±21.18△△	115.51±19.18**△	104.50±9.06**	112.79±16.64**
72 h	187.78±10.81△▲	100.52±14.10**	89.80±6.20**	72.94±10.39**$$##
96 h	170.55±14.18▲	90.36±14.15**	71.99±9.80**$	70.44±9.24**$$

**: $P<0.01$, *vs* normal saline; #: $P<0.05$, ##: $P<0.01$, *vs* Qingyi tang; $: $P<0.05$, $$: $P<0.01$, *vs* tetrandrine; △: $P<0.05$, △△: $P<0.01$, *vs* pre-model; ▲: Sample size is 4

3 讨论

3.1 SAP 香猪模型复制的原理及特点

SAP 的病因甚多，胆道梗阻、酒精中毒、高脂血症、高钙血症、创伤等均可导致 SAP[5]。我国则以各种胆道疾患引起的胆源性胰腺炎为主。本研究参照邹树等[6]的方法复制香猪 SAP 模型，与临床 AP 病变过程十分相似。，这种动物模型具有如下优点：①成功率高，重复性好，各制模动物病变较均衡。②采用香猪模型能较好地模拟临床 SAP 发生发展的情况；③可在动物清醒状态下较长时间连续动态观测 SAP 的变化；通过同时抽取门静脉(肝前)和中心静脉(肝后)血检测 IL-1β、IL-6 的变化，通过比较，可研究其主要来源及肝脏在 SAP 发病中的作用。本研究连续观察 96 h，测定各时间点血清淀粉酶及门静脉、中心静脉血中 IL-1β、IL-

6 的变化，发现复制香猪 SAP 模型后，随血清淀粉酶活性的升高，门静脉、中心静脉血中 IL-1β、IL-6 的水平也同时升高，其中门静脉升高的幅度最明显。推论 IL-1β、IL-6 来源于胰腺和胃肠道，经门静脉入肝，在肝脏处理后再进入体循环。肝脏可清除部分炎性细胞因子，从而减轻他们对机体的损伤。

3.2　清胰Ⅱ号、Tet 对 SAP 的治疗作用

多年的临床实践证明，清胰Ⅱ号是治疗 SAP 的有效中药复方。目前已有研究表明，清胰Ⅱ号的治疗作用是多方面的，包括保护胰腺细胞，调节细胞因子的释放，保护肠黏膜，防止肠道细菌和内毒素的移位等[7]。清胰Ⅱ号能明显减轻肺组织损害，减轻肺泡、毛细血管损伤。可能是通过以下途径：①清胰Ⅱ号对 SAP 时早期和后期的 TNF-α 的升高均有明显的抑制作用，进而可阻断由其触发的一系列炎症连锁反应[8]。②清胰Ⅱ号可以通过增加胃肠黏膜血流灌注，清除氧自由基[9]，可抑制氧自由基对生物膜脂层的超氧化反应，减少脂质过氧化物并加速其清除作用，这对防治缺血-再灌注损伤有作重要作用。③增加胃动素的分泌，提高胃肠蠕动功能，促进肠内毒物的排泄，减轻内毒素血症；从而减少 SAP 早期炎症介质 IL-1β、IL-6 的产生，阻断其触发的一系列连锁反应。

粉防己碱（tetrandrine，Tet），又名汉防己甲素，是从中药粉防己的根块中提取的双苄喹啉类生物碱，是粉防己的主要有效成分。Tet 既是天然非选择钙通道阻滞剂，又是钙调蛋白的拮抗剂，具有广泛的药理作用。早期药理研究表明：Tet 具有消炎、镇痛、降压、抗矽肺等作用。临床用于治疗高血压、矽肺等疾病已取得了较好疗效。近年研究表明 Tet 又是一个广谱抗炎药物，它可通过钙拮抗作用降低炎症白细胞 PLA_2 的活性[10]，抑制多种炎症介质如 PAF、IL-1、TXA_2、TNF 的产生，清除自由基，减轻自由基所致的损伤[11]。张红等[12]在整体动物水平上研究发现，Tet 通过钙拮抗作用抑制 PLA_2 的活性，减轻 PLA_2 对胰、肺的损伤；抗氧自由基，减轻组织过氧化损伤；减少早期炎症介质 TNF-α 的产生，阻断其触发的一系列连锁反应等作用，对大鼠急性胰腺炎发挥有效的治疗作用。

本研究用上述药物干预表明，清胰汤、Tet 都能明显减轻 SAP 时动物的胰腺出血、坏死程度，降低血清淀粉酶活性及门静脉、中心静脉血中 IL-1β、IL-6 的水平，从而降低动物的死亡率，延长存活时间。光镜下可见各用药组动物的胰腺出血、坏死，间质水肿、炎症细胞浸润程度，以及肠、肺、肝的组织学损伤程度均明显轻于未用药组，提示粉防己碱、清胰汤对香猪 SAP 时胰腺的出血、坏死及其并发多系统器官功能不全（MODS）的组织细胞呈现广泛的保护作用。其作用机制可能是：①降低血清中胰酶活性，从而减轻胰酶对霸器官的作用；②减少 SAP 早期炎症介质 IL-1β、IL-6 的产生，阻断其触发的一系列连锁反应。已知 IL-1β 是一种淋巴细胞激活因子及单核细胞因子，主要由胰腺内浸润的中性粒细胞和巨噬细胞产生。IL-1β 可直接刺激胰酶的产生和诱发其他促炎细胞因子的产生，还可促进白细胞在炎性胰腺的聚集，并激活中性粒细胞使之参与 SAP 多器官衰竭的发展[13]。IL-6 在 SAP 早期就升高，与 SAP 的严重程度及持续时间直接相关，被认为是引起局部胰腺和全身器官损伤的重要促炎细胞因子[14]。粉防己碱、清胰汤可以明显降低血中 IL-1β、IL-6 的浓度，二者作用强度无显著性差异（$P > 0.05$）。粉防己碱作用机制可能因钙通道拮抗剂可以明显降低血清及腹腔巨噬细胞表达的细胞因子诱生性中性粒细胞化学性趋化因子（CINC）的生成，使由此诱导而生成的 IL-1β、IL-6 等细胞因子的生成减少[15]。清胰汤可能通过抑制 TNF-α 的产生，使其在细胞和亚细胞水平上激发一系列的级联反应，诱导 IL-1β、IL-6 基因的表达下调，从而降低血清中 IL-1β、IL-6 的水平。

参考文献：

[1] 徐光辉，石碧坚，刘厚钰. 急性坏死性胰腺炎治疗的临床分析[J]. 临床消化病杂志，1997，9(2)：52－54.

[2] 兑丹华，舒　涛，余德刚. 清胰Ⅱ号治疗急性胰腺炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志，2002，11(5)：210－211.

[3] 张　红，李永喻，魏　玉. 汉防己甲素对大鼠急性胰腺炎治疗作用及机制的研究[J]. 中国病理生理杂志，2000，16(10)：1138.

[4] 甘世祥. 贵州小型猪组织学图谱[M]. 贵阳：贵州科技出版社，2001. 124.

[5] 吴在德. 外科学[M]. 第5版. 北京：人民卫生出版社，2001. 649.

[6] 邹　树，邵　洪，田伏洲，等. 一种研究重症急性胰腺炎肠道屏障损害的猪模型[J]. 中华实验外科杂志，1999，16(3)：210－211.

[7] 方　春，陈　梅，夏云玲. 急性胰腺炎胃肠激素变化的初步研究[J]. 临床消化病杂志，1999，11(1)：3－4.

[8] 倪　弘，催乃强，孔　棣，等. 清胰汤对急性胰腺炎大鼠的保护作用[J]. 现代中西医结合杂志，2001，10(7)：605－607.

[9] 吴承堂，黎沾良. 中药清胰汤对犬急性坏死性胰腺炎肠粘膜损伤修复的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志，1998，5(6)：326－328.

[10] Lake Bakaar G, Lyubsky S. Dose-dependent effect of continuous subcutaneous verapamil infusion on experimental acute pancreatitis in mice[J]. Dig Dis Sci, 1995, 40(11): 2349－2355.

[11] 何华美，李新芳，张　敏. 粉防己碱对炎症白细胞磷脂酶 A_2 的作用及其机理探讨[J]. 中国药理学通报，1995，11(1)：53－57.

[12] 张　红，李永渝，李丽娟，等. 汉防己甲素对实验性急性胰腺炎的保护作用[J]. 遵义医学院学报，2000，23(2)：91－95.

[13] Fink G W, Norman J G. Specific changes in the pancreatic expression of the interleukin 1 family of genes during experimental acute pancreatitis [J]. Cytokine, 1997, 9(12): 1023－1027.

[14] Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, *et al*. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery [J]. Surgery, 1992, 111(2): 201－209.

[15] 夏时海，赵晓晏，郭　萍. 急性胰腺炎促炎因子和抗炎因子变化的动态观察[J]. 第三军医大学学报，2001，23(4)：462－464.

（编辑　王　红）