

血管生成素及其他炎症介质在大鼠急性胆源性胰腺炎中的变化规律及意义

任 夏,方振波,彭春艳,陈 敏,李运红*

(南京医科大学鼓楼临床医学院消化科,江苏 南京 210008)

[摘要] 目的:探讨血管生成素及其他炎症介质在急性胆源性胰腺炎中的变化及其意义。方法:将 70 只 SD 大鼠随机分成急性胆源性胰腺炎组(ABP 组,胆总管末端结扎, $n=56$)和假手术组(SO 组,仅行开腹后翻转胰腺, $n=14$),分为 7 个时间点(术后 0、6、12、24、48、72、120 h)。各组处理后于相应时间点留取大鼠的胰腺和静脉血,测得胰腺含水量,观察 ABP 组及 SO 组胰腺病理变化及评分并检测血中淀粉酶(AMY)、白介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、核因子- κ B(NF- κ B)、血管生成素-1(Ang-1)、血管生成素-2(Ang-2)的变化。结果:ABP 组胆总管末端结扎术后各时间点的 AMY、IL-10、TNF- α 、NF- κ B 均高于同时时间点的 SO 组($P<0.05$),并于 120 h 达到观察期内峰值。Ang-1 术后 0 h 即较 SO 组显著降低($P<0.01$),后升高并于 12 h 后保持平稳,但始终低于 SO 组($P<0.05$),与胰腺病理评分无相关性;Ang-2 术后 0 h 即较 SO 组显著升高($P<0.01$),并于 48 h 到达峰值,且与胰腺病理评分呈正相关($r=0.943, P<0.01$),后缓慢下降但显著高于 SO 组,并失去与胰腺病理评分的正相关性。ABP 组 0~12 h, Ang-2 与胰腺含水量呈正相关($r=0.830, P<0.01$),24 h 后无明显相关性。ABP 早期,胰腺含水量急剧升高与 Ang-1 的下降及 Ang-2 的升高相对应。结论:炎症介质在 ABP 的发生发展中起到重要作用,而 Ang-1 水平与 ABP 严重程度无明显相关性,Ang-2 水平在 ABP 早期上升,峰值提前于其他炎症介质,与胰腺病理评分及胰腺含水量呈正相关,Ang-2 可能在 ABP 早期起到促炎及促血管渗漏的作用,预示胰腺炎的严重程度,或可用于指导临床治疗。

[关键词] 胆源性胰腺炎;血管生成素;炎症介质

[中图分类号] R576

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)01-0048-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20170110

Changes and significance of angiogenin and other inflammatory mediators in rats with acute biliary pancreatitis

Ren Xia, Fang Zhenbo, Peng Chunyan, Chen Min, Li Yunhong*

(Department of Gastroenterology, Drum Tower Clinical Medical College of NJMU, Nanjing 210008, China)

[Abstract] **Objective:** To study the function of angiogenin and other inflammatory mediators in rats with acute biliary pancreatitis (ABP). **Methods:** Seventy SD rats were randomly divided into the ABP group ($n=56$, ligating bile pancreatic duct) and the SO (sham operation, only flipped pancreas) group ($n=14$). The rats were sacrificed at 0, 6, 12, 24, 48, 72, and 120 hours after operation. The samples of blood serum and pancreas tissues were collected at each time point for detecting AMY, IL-10, TNF- α , NF- κ B, Ang-1, Ang-2 levels using ELISA, pathological score and pancreatic moisture content. **Results:** The levels of AMY, IL-10, TNF- α , NF- κ B at each time point in the ABP group were significantly higher than those in the SO group ($P<0.05$), and reached their peak value at 120 h during the observation period. The level of Ang-1 in the ABP group at 0 h decreased significantly ($P<0.01$), getting a little higher and remaining stable after 12 h. Ang-1 had no relationship with the severity of ABP. Ang-2 in the ABP group increased from 0 h, reaching its peak value at 48 h, and decreased at 72 h and 120 h. The level of Ang-2 in the ABP group was significantly higher than that in the SO group at each time point ($P<0.01$). Moreover, the level of Ang-2 was significantly positively correlated with ABP pathological score at the first 48 h ($r=0.943, P<0.01$), but the relationship was lost after 48 h. Similarly, the level of Ang-2 was also correlated with pancreatic moisture content during 12 h ($r=0.830, P<0.01$). Moreover, at first 6 h, pancreatic moisture content was significantly increased, which was corresponding to the decrease of Ang-1 and the increase of Ang-2. **Conclusion:** Inflammatory mediators play an important role in ABP. Ang-1 had no relationship with the severity of ABP. Elevated Ang-2 was signifi-

[基金项目] 南京市科技发展计划项目(201108022);南京市卫生局杰出青年基金项目(JQX14005)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 13605156761@163.com

cantly positively correlated with ABP pathological score and pancreatic moisture content in the early stage of ABP. Ang-2 may play a significant role in promoting vascular leak and proinflammatory effect in early stage of ABP, which indicates the severity of pancreatitis, or can be used to guide clinical treatment.

[Key words] acute biliary pancreatic; angiogenin; inflammatory mediators

[Acta Univ Med Nanjing,2017,37(01):0048-0052]

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是最常见的急腹症之一,每年发病率范围为 4.9/10 万~73.4/10 万人,且其发病率仍在不断增加^[1]。虽然近年来 AP 的病死率有所下降,但总人口死亡率基本保持不变^[2]。其中,急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)是急性胰腺炎中最常见的一种,其原因是胆总管梗阻引起胰管压力增高,进而造成腺泡破坏,胰酶激活并释放出大量炎症介质^[3]。

近年来学者认为血管生成素(angiogenin, Ang)-2 可促进毛细血管渗漏,增加炎症反应,可准确预测急性胰腺炎的预后及并发症的发生^[4]。为此,本研究检测了大鼠 ABP 模型的 Ang-1、Ang-2、白介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、核因子- κ B(NF- κ B),并结合胰腺组织病理学及胰腺含水量观察,旨在讨论血管生成素及其他炎症介质在 ABP 病变发展中的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

TNF- α 、IL-10 检测试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司);Ang-1、Ang-2、淀粉酶(AMY)检测试剂盒(武汉优尔生科技股份有限公司);NF- κ Bp65 检测试剂盒(上海沪峰生物科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组与模型制备

雄性 SD 大鼠 70 只(上海西普尔-必凯实验动物有限公司),体重 250~300 g,鼠龄 2~3 个月,适应性饲养后随机分为急性胆源性胰腺炎组(ABP 组, $n=56$),假手术组(SO 组, $n=14$)。再分为 7 个不同时间点的亚组,分别为:0 h 组、6 h 组、12 h 组、24 h 组、48 h 组、72 h 组、120 h 组。ABP 组采用胆总管末端结扎法造模^[5],SO 组仅开腹翻转胰腺数次后即关腹。各组造模后于大鼠背部多点注射生理盐水 2 mL/100 g。

1.2.2 细胞因子测定

各组分别于造模后 0、6、12、24、48、72、120 h 处死大鼠。心脏穿刺采血,3 500 r/min 离心 5 min,取

血清,并于-30℃冷冻保存,用于 TNF- α 、Ang-1、Ang-2、NF- κ B、IL-10、AMY 的测定,操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.3 胰腺含水量测定

取部分胰腺,立即用电子天平称量胰腺湿重,置 90℃电热干燥箱内烘烤 72 h,称干重,脏器含水量=(组织湿重-组织干重)/组织湿重 \times 100%。

1.2.4 胰腺组织病理学观察

取胰腺标本用福尔马林固定,石蜡包埋,切片,HE 染色,在光镜下观察并根据改良 Schmidt 法^[6]评分。评分内容包括水肿、炎性细胞浸润、出血、坏死 4 项,其中水肿、炎性细胞浸润根据严重程度分为 1~4 分,根据有无出血(坏死)分为 1 和 0 分,4 项之和为胰腺组织损伤病理积分。每只大鼠胰腺组织观察 5 个视野,计算平均分。

1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)描述,同一组小鼠观察指标不同时间比较采用重复测量方差分析,进一步两两比较采用 LSD 法,两组之间比较采用成组 t 检验。相关性采用 Pearson 相关分析方法, $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胰腺病理学变化

对照组大鼠胰腺组织结构正常,无炎症细胞浸润。ABP 组大鼠胰腺腺泡细胞肿胀、坏死,间质有充血、水肿,有不同程度的炎症细胞浸润。在模型诱导后 0 h,ABP 组胰腺的组织学结构和特征均正常;6 h 后 ABP 组大鼠胰腺组织开始出现水肿、中性粒细胞浸润、出血、泡心细胞坏死等现象,并随着时间延长而加剧。ABP 组 6、12、24、48、72、120 h 病理学评分分别为(2.85 \pm 0.21)分、(4.25 \pm 0.35)分、(6.75 \pm 0.07)分、(9.75 \pm 1.06)分、(10.89 \pm 0.62)分和(12.50 \pm 0.71)分,组内差异有统计学意义,两两比较各时间点病理评分差异均有统计学意义($P<0.01$),并于 120 h 达到观察期峰值。

2.2 胰腺含水量

ABP 组术后 0 h 与 SO 组胰腺含水量无明显差异 ($P>0.05$), 余各时点均较 SO 组升高 ($P<0.05$); ABP 组胰腺含水量组内差异具有统计学意义 ($P<0.01$), 两两比较术后 24、48、72、120 h 之间无统计学意义, 其余各时间点之间均有统计学意义, 术后 0~6 h 即显著上升, 12 h 上升至峰值, 后显著下降并保持平稳但仍明显高于 SO 组(表 1)。

2.3 各组不同时间点血 AMY 含量变化

ABP 组 AMY 水平于术后持续平稳升高, 术后各时点与 SO 组比较均有统计学意义 ($P<0.01$), 提示动物模型制备成功。ABP 组 AMY 水平组内差异具有统计学意义, 两两比较各时间点 AMY 水平差异均有统计学意义 ($P<0.01$), 120 h 达到观察期内高峰(表 2)。

2.4 各组不同时间点血清炎症介质含量变化

ABP 组术后各时点 NF- κ B、IL-10、TNF- α 水平均较 SO 组升高 ($P<0.01$); 三者 ABP 组各时间点差异均有统计学意义 ($P<0.01$), 均于术后持续平稳升高, 120 h 达到本文观察期内高峰(表 3); 且均与胰腺病理评分正相关 (NF- κ B: $r=0.971, P<0.01$; IL-10: $r=0.943, P<0.01$; TNF- α : $r=0.974, P<0.01$)。

2.5 各组不同时间点 Ang-1 和 Ang-2 的含量变化

ABP 组术后各时点 Ang-1 水平均较 SO 组降低 ($P<0.01$); ABP 组 Ang-1 水平组内差异无统计学意义 ($P>0.05$), 两两比较得出 0 h 与其余时间点 Ang-1 浓度差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其余各时间点间均无统计学意义, 并于 24 h 升至高值, 后无明显变化(表 3); 与胰腺病理无相关性 ($r=0.467, P>0.05$)。

表 1 胰腺含水量

Table 1 Pancreatic moisture content

(% , $\bar{x}\pm s$)

组别	术后 0 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h	术后 120 h
SO 组	72.10 \pm 2.82	71.73 \pm 2.45	72.04 \pm 5.60	69.34 \pm 3.39	71.63 \pm 2.21	72.43 \pm 0.88	73.30 \pm 0.45
ABP 组	72.33 \pm 5.44	91.49 \pm 1.64 ^{aΔ}	94.21 \pm 1.40 ^{bΔ}	81.53 \pm 3.36 ^{aΔ}	80.43 \pm 5.12 ^a	78.93 \pm 3.82 ^a	81.36 \pm 4.67 ^a

与 SO 组比较, ^a $P<0.01$, ^b $P<0.05$; ABP 组内与前一时间点比较, ^{Δ} $P<0.01$ 。

表 2 ELISA 检测血清淀粉酶水平

Table 2 The level of serum-amylase by ELISA

(mg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	术后 0 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h	术后 120 h
SO 组	72.10 \pm 2.82	71.73 \pm 2.45	72.04 \pm 5.60	69.34 \pm 3.39	71.63 \pm 2.21	72.43 \pm 0.88	73.30 \pm 0.45
ABP 组	72.33 \pm 5.44	91.49 \pm 1.64 ^{aΔ}	94.21 \pm 1.40 ^{bΔ}	81.53 \pm 3.36 ^{aΔ}	80.43 \pm 5.12 ^a	78.93 \pm 3.82 ^a	81.36 \pm 4.67 ^a

与 SO 组比较, ^a $P<0.01$; ABP 组内与前一时间点比较, ^{Δ} $P<0.01$ 。

表 3 ELISA 检测血清各炎症介质水平

Table 3 The level of different serum inflammatory mediators by ELISA

(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	NF- κ B	IL-10	TNF- α	Ang-1	Ang-2
SO 组					
0 h	15.93 \pm 0.05	13.92 \pm 0.05	44.02 \pm 0.51	37.85 \pm 6.48	69.93 \pm 0.49
6 h	16.81 \pm 0.69	14.04 \pm 0.02	51.55 \pm 0.99	39.00 \pm 0.45	70.72 \pm 1.39
12 h	14.93 \pm 0.97	14.39 \pm 0.06	55.49 \pm 0.30	40.54 \pm 2.58	71.78 \pm 1.02
24 h	15.09 \pm 0.92	14.20 \pm 0.20	47.35 \pm 2.74	37.21 \pm 2.72	71.17 \pm 2.35
48 h	16.05 \pm 0.32	13.91 \pm 0.05	45.59 \pm 1.93	35.11 \pm 3.28	72.64 \pm 1.33
72 h	15.05 \pm 0.82	13.90 \pm 0.02	46.21 \pm 2.37	37.11 \pm 1.95	72.23 \pm 1.09
120 h	16.57 \pm 1.29	12.12 \pm 0.78	50.46 \pm 3.39	34.97 \pm 2.31	70.26 \pm 1.71
ABP 组					
0 h	19.04 \pm 0.56 ^a	17.43 \pm 0.55 ^a	66.34 \pm 1.64 ^a	28.70 \pm 1.25 ^a	80.53 \pm 1.76 ^a
6 h	29.31 \pm 1.80 ^{aΔ}	24.78 \pm 0.88 ^{aΔ}	71.10 \pm 2.42 ^{aΔ}	31.86 \pm 1.65 ^{aΔ}	101.69 \pm 2.06 ^{aΔ}
12 h	43.58 \pm 0.36 ^{aΔ}	29.28 \pm 1.42 ^{aΔ}	83.11 \pm 2.23 ^{aΔ}	32.90 \pm 3.70 ^a	102.92 \pm 10.35 ^a
24 h	56.52 \pm 0.94 ^{aΔ}	39.08 \pm 1.76 ^{aΔ}	90.33 \pm 3.14 ^{aΔ}	33.00 \pm 2.60 ^a	146.21 \pm 2.98 ^{aΔ}
48 h	69.73 \pm 0.90 ^{aΔ}	57.72 \pm 0.87 ^{aΔ}	108.47 \pm 1.95 ^{aΔ}	32.52 \pm 2.49 ^a	165.31 \pm 2.40 ^{aΔ}
72 h	93.32 \pm 1.31 ^{aΔ}	69.55 \pm 1.32 ^{aΔ}	120.16 \pm 1.89 ^{aΔ}	32.36 \pm 3.18 ^a	154.06 \pm 12.12 ^{a*}
120 h	105.56 \pm 2.02 ^{aΔ}	98.75 \pm 2.52 ^{aΔ}	143.91 \pm 4.01 ^{aΔ}	32.85 \pm 4.89 ^a	152.68 \pm 10.31 ^a

ABP 组与 SO 组比较, ^a $P<0.01$; ABP 组内与前一时间点比较, ^{*} $P<0.05$, ^{Δ} $P<0.01$ 。

ABP 组术后各时点 Ang-2 水平均较 SO 组升高 ($P<0.01$);ABP 组 Ang-2 水平组内差异具有统计学意义 ($P<0.01$),两两比较 72 h 与 120 h 血清 Ang-2 水平无统计学意义 ($P>0.05$),其余各点间均有统计学意义 ($P<0.01$),并于 48 h 达到本文观察期内高峰(表 3)。术后 0~48 h 的 Ang-2 水平与胰腺病理评分呈正相关 ($r=0.944, P<0.01$),72 h 及 120 h 与胰腺病理评分无正相关性;术后 0~12 h Ang-2 与胰腺含水

量呈正相关 ($r=0.830, P<0.01$),其后失去正相关性。

2.6 抗炎因子/促炎因子(IL-10/TNF- α)

ABP 组的 IL-10/TNF- α 值术后 0 h 明显低于 SO 组 ($P<0.01$),其后各时点均明显高于 SO 组 ($P<0.01$);ABP 组 IL-10/TNF- α 组内差异具有统计学意义 ($P<0.01$),两两比较得出术后 6 h 与 12 h 间无统计学意义,余各组间均有统计学意义,其比值逐渐升高,并于 120 h 达到观察期内峰值(表 4)。

表 4 抗炎因子(IL-10)/促炎因子(TNF- α)比值变化

组别	术后 0 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h	术后 120 h
SO 组	0.32±0.00	0.27±0.00	0.26±0.00	0.30±0.01	0.31±0.01	0.30±0.02	0.24±0.03
ABP 组	0.26±0.01 ^a	0.35±0.01 ^{aΔ}	0.35±0.02 ^a	0.43±0.02 ^{aΔ}	0.53±0.02 ^{aΔ}	0.58±0.02 ^{aΔ}	0.69±0.02 ^{aΔ}

与 SO 组比较, ^a $P<0.01$;ABP 组内与前一时间点比较, ^Δ $P<0.01$ 。

3 讨 论

炎症介质学说在 AP 的发生发展中发挥重要作用,过度激活的细胞因子和炎症介质可产生瀑布样级联反应,从而引起全身炎症反应综合征(system inflammatory responsive syndrome, SIRS)^[7]。NF- κ B 是由 Rel 蛋白家族中的两个成员构成的二聚体复合物,通常存在于未受刺激的真核细胞质内,负责调控多种参与免疫和炎症反应的基因转录,其中许多被发现参与急性胰腺炎发生、发展的关键过程^[8],NF- κ B 和酶原的早期活化对急性胰腺炎的发生发展有显著意义^[9]。本研究中血清 NF- κ B 浓度在术后 0 h 即较对照组明显升高,提示 NF- κ B 参与早期胰腺炎的发生过程,可能是胰腺炎的始动因素之一,这与其他学者的研究相一致^[9]。

IL-10 作为一种抗炎因子,具有抑制促炎因子合成和释放的功能,此外,它还可通过增殖和分化 B 淋巴细胞,促进免疫球蛋白的产生^[10]。TNF 是单核或巨噬细胞受到外界刺激后分泌的一种细胞因子,是全身炎症反应导致多器官或组织损伤的主要因素之一。IL-10/TNF- α 比值在某种程度上可代表抗炎与促炎的对比,结果发现,ABP 组血清 IL-10 及 TNF- α 浓度均随时间上升,并 IL-10/TNF- α 初低于 SO 组,但随着时间的延长和胰腺炎严重程度的增加,其比值逐渐升高并高于 SO 组,表明 ABP 早期抗炎因子的升高速度落后于促炎因子,而随着 ABP 程度的加剧,抗炎因子逐渐呈现出高表达状态,其原因可能是为了拮抗后期加重的炎症反应。有研究发现,合并多器官功能障碍综合征(MODS)的急性重症胰腺炎

(SAP)患者血清 IL-10 浓度明显高于单纯 SAP 患者^[11],脓毒症患者的 IL-10/TNF- α 值也明显升高且在入院 48 h 后更明显^[12],这些均与本研究结果相一致,但 IL-10/TNF- α 值能否预测 ABP 的预后仍需进一步研究。

血管生成素家族是由 Ang-1、Ang-2、Ang-3、Ang-4 组成的分泌型物质,其中 Ang-1 和 Ang-2 与血管生成及炎症作用密切相关。Ang-1 可与血管生成素特异性酪氨酸激酶受体 Tie-2 结合并诱导其磷酸化,从而促进血管存活、维护内皮细胞层完整性、诱导内皮细胞迁移、抑制血管渗漏等^[13]。尹立阳等^[14]将人重组 Ang-1 注入 AP 小鼠腹腔,结果小鼠胰腺损伤明显减轻,炎症因子水平明显下降。Ang-2 静息状态下与血管内皮细胞生长因子(VEGF)及其他十余种炎症介质共同贮存于内皮细胞质中的 Weibel-Palade 小体(WPB)中^[13]。当机体受到外界如缺氧、促血管生长因子、组胺等刺激时,Ang-2 迅速从 WPB 中释放,并以自分泌的形式与 Ang-1 竞争性结合 Tie-2 受体,从而打破内皮连接完整性的平衡,导致周细胞的破坏,参与血管重塑和内膜的去稳定作用,增加内膜通透性,促进炎症细胞的迁移及血浆渗出,并使内皮细胞对 TNF- α 更敏感,加重炎症反应^[13]。Fielder 等^[15]观察 Ang-2 基因敲除小鼠和野生型小鼠胰腺炎模型中 Ang-2 水平变化,结果发现 Ang-2(-)小鼠腹腔中性粒细胞显著减少,而体外注射 Ang-2 可逆转,这说明 Ang-2 与免疫及炎症密切相关。

有研究指出入院时 SAP 和急性轻症胰腺炎(MAP)患者血清 Ang-1 未见明显差异^[16],同样本研究实验中 ABP 组血清 Ang-1 浓度不随 ABP 严重程

度加剧而改变,重复测量方差提示 ABP 组内差异无统计学意义。Kumpers 等^[17]将脂多糖注射入研究者体内,血清 Ang-2 浓度升高显著,峰值提前于细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、P 物质等炎症介质,本研究结果发现,ABP 组大鼠在胆总管末端结扎术后 0 h,血清 Ang-2 水平即明显升高,并于 48 h 升至峰值,提前于其他炎症介质,并在 0~48 h 与胰腺病理评分呈显著相关,在 0~12 h 与胰腺含水量呈正相关。我们猜想,这可能是由于 Ang-2 受到外界炎症的刺激后迅速从 WPB 中释放出所致。在 ABP 组中,0~6 h 胰腺含水量急剧升高,可能与 0 h 时 Ang-1 显著降低及 Ang-2 升高有关,其分别作为调控毛细血管渗漏的一对激动剂和拮抗剂,Ang-1 水平的降低与 Ang-2 水平的升高提示毛细血管内皮损伤严重,从而血管渗漏增加,胰腺含水量急剧升高。24 h 后胰腺含水量明显下降并保持平稳,这可能是由于炎症因子的进一步释放,ABP 严重程度加剧,胰腺出现坏死萎缩,导致含水量下降。

综上,在 ABP 早期,即存在各项炎症介质的异常改变并伴随着 ABP 的整个发生发展过程;ABP 早期抗炎因子的升高速度落后于促炎因子,但随着 ABP 严重程度的加剧,抗炎因子 IL-10 逐渐呈现高表达状态;在 ABP 组中,Ang-1 早期即下降且不随着 ABP 严重程度的加剧而改变;Ang-2 水平在 ABP 早期即明显上升,与胰腺病理评分及水肿程度呈正相关,其峰值提前于其他炎症介质,后期呈下降趋势并失去相关性,Ang-2 可能在 ABP 早期起到促进血管渗漏及炎症反应的作用。

[参考文献]

- [1] Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American college of gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(9): 1400-1415
- [2] Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(7): 1731-1741.e3
- [3] Wan MH, Huang W, Latawiec D, et al. Review of experimental animal models of biliary acute pancreatitis and recent advances in basic research [J]. *HPB (Oxford)*, 2012, 14(2): 73-81
- [4] Buddingh KT, Koudstaal LG, van Santvoort HC, et al. Early angiopoietin-2 levels after onset predict the advent of severe pancreatitis, multiple organ failure, and infectious complications in patients with acute pancreatitis[J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 218(1): 26-32
- [5] Lerch MM, Gorelick FS. Models of acute and chronic pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(6): 1180-1193
- [6] Schmidt J, Lewandrowski K, Warshaw AL, et al. Morphometric characteristics and homogeneity of a new model of acute pancreatitis in the rat [J]. *Int J Pancreatol*, 1992, 12(1): 41-51
- [7] Mayerle J, Dummer A, Sendler M, et al. Differential roles of inflammatory cells in pancreatitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(2): 47-51
- [8] Rakonczay Z Jr, Hegyi P, Takacs T, et al. The role of NF-kappaB activation in the pathogenesis of acute pancreatitis[J]. *Gut*, 2008, 57(2): 259-267
- [9] Sah RP, Saluja A. Molecular mechanisms of pancreatic injury[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2011, 27(5): 444-451
- [10] Fisic E, Poropat G, Bilic-Zulle L, et al. The role of IL-6, 8, and 10, sTNF α , CRP, and pancreatic elastase in the prediction of systemic complications in patients with acute pancreatitis [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2013, 2013: 282645
- [11] 曾杰, 陈宁波. 白介素 6、白介素 8 和白介素 10 及肿瘤坏死因子 α 在重症急性胰腺炎中的表达及与预后的相关性研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21(6): 28-31
- [12] 于泳浩, 崔乃强, 傅强, 等. 脓毒症患者促炎/抗炎反应和下丘脑-垂体-肾上腺轴变化与脓毒性休克预后的关系[J]. *中华急诊医学杂志*, 2003, 12(7): 470-473
- [13] Scholz A, Plate KH, Reiss Y. Angiopoietin-2: A multifaceted cytokine that functions in both angiogenesis and inflammation [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1347: 45-51
- [14] 尹立阳, 脱红芳, 彭彦辉. 人重组血管生成素-1 对小鼠急性胰腺炎的治疗作用及机制[J]. *山东医药*, 2012, 52(14): 26-28
- [15] Fiedler U, Scharpfenecker M, Koidl S, et al. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies[J]. *Blood*, 2004, 103(11): 4150-4156
- [16] Whitcomb DC, Muddana V, Langmead CJ, et al. Angiopoietin-2, a regulator of vascular permeability in inflammation, is associated with persistent organ failure in patients with acute pancreatitis from the United States and Germany [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(10): 2287-2292
- [17] Kumpers P, van Meurs M, David S, et al. Time course of angiopoietin-2 release during experimental human endotoxemia and sepsis[J]. *Crit Care*, 2009, 13(3): R64

[收稿日期] 2016-04-16