针刺对重症急性胰腺炎早期急性肺损伤大鼠血清 MIP-2 蛋白及肺与大肠组织 MIP-2 mRNA 表达的影响

蒋莉娅[1]　黄继人[2]　赵弘卿[3]　诸静芬[4]　戴建良[2]　张卫东[4]

摘要　目的　观察针刺对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)早期急性肺损伤(acute lung injury, ALI)大鼠血清巨噬细胞炎症-2(macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)蛋白及肺与大肠组织 MIP-2 mRNA 表达的影响。**方法**　40 只雄性 Wistar 大鼠随机分为假手术组、SAP 组、针刺治疗组和对照组,每组 10 只。以 3.5% 牛黄胆酸钠逆行注射胰胆管的方法制作 SAP 模型,针刺治疗组在"肺与大肠相表里"的理论指导下,于 SAP 造模 0.5 h 后行针刺肺、大肠、脾经穴位及其背腧穴;针刺对照组在造模 0.5 h 后行针刺肺、脾经穴位及其背腧穴。观察造模 6 h 后各组大鼠血清肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alfa, TNF-α)、一氧化氮(nitric oxide, NO)及 MIP-2 蛋白表达水平,应用 RT-PCR 法检测大鼠肺与大肠组织 MIP-2 mRNA 表达水平。**结果**　SAP 组 6 h 后血清 TNF-α、NO、MIP-2 蛋白表达水平及肺与大肠组织 MIP-2 mRNA 表达水平均明显高于假手术组($P<0.05$),针刺治疗组各指标均低于 SAP 组及针刺对照组($P<0.05$)。针刺治疗组、SAP 组及针刺对照组大鼠 MIP-2 蛋白及 mRNA 间均呈正相关($P<0.05$)。**结论**　"肺与大肠相表里"理论指导下的针刺对 SAP 大鼠早期急性肺损伤保护作用明显,其作用机制可能与通过抑制肺与大肠组织 MIP-2 mRNA 的过度表达,降低血清 MIP-2 蛋白表达水平有关。

关键词　针刺;胰腺炎;急性肺损伤;肺;大肠;巨噬细胞炎症蛋白-2

Effect of Acupuncture on Serum MIP-2 and MIP-2 mRNA Expressions in Isolated Fei and Dachang of Severe Acute Pancreatitis Induced Acute Lung Injury Rats in the Acute Phase

JIANG Li-ya[1], HUANG Ji-ren[2], ZHAO Hong-qing[3], ZHU Jing-fen[4], DAI Jian-liang[2], and ZHANG Wei-dong[4]　*1 Department of Traditional Chinese Medicine, Wuxi No. 2 People's Hospital, Jiangsu (214002), China; 2 Department of Hepatobiliary Surgery, Wuxi Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Jiangsu (214041), China; 3 Department of Respiratory Disease, Wuxi No. 2 People's Hospital, Jiangsu (214002), China; 4 Department of General Surgery, Wuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu (214001), China*

ABSTRACT　**Objective**　To observe effect of acupuncture on serum macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) and MIP-2 mRNA expressions in isolated Fei and Dachang of severe acute pancreatitis (SAP) induced acute lung injury (ALI) rats in the acute phase. **Methods**　Forty male Wistar rats were randomly divided into four groups, i.e., the sham-operation group, the SAP group, the acupuncture treatment group, and the acupuncture control group, 10 in each group. The SAP model was induced by retrograde infusion of 3.5% sodium taurocholate into the pancreatobiliary duct. Under the guidance of "Fei and Dachang exterior-interiorly related", points were acupunctured along Fei, Dachang, and Pi channels, as well as those points on the back of rats in the acupuncture treatment group 0.5 h after modeling. Besides, points were acupunctured along Fei and Pi channels, as well as those points on the back of rats in the acupuncture control group 0.5 h after modeling. Serum levels of tumor necrosis factor α (TNF-α) and nitric oxide (NO), and MIP-2 expressions were examined 6 h after modeling. Expressions of MIP-2 mRNA

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(No. 2009CB522702)

作者单位:1. 无锡市第二人民医院中医科(江苏无锡 214002);2. 无锡市中西医结合医院肝胆胰中心(江苏无锡 214041);3. 无锡市第二人民医院呼吸科(江苏无锡 214002);4. 无锡市中医院普外科(江苏无锡 214001)

通讯作者:黄继人,Tel: 15061530537,E-mail: 939598135@qq.com

DOI: 10.7661/CJIM.2013.07.0958

中国中西医结合杂志

in isolated lung and large intestine tissues were detected by reverse transcription PCR. Results Compared with the sham-operation group, serum levels of TNF-α and NO, and expressions of MIP-2 and MIP-2 mRNA in isolated lung and large intestine tissues were significantly higher in the SAP group ($P<0.05$). Each index was lower in the acupuncture treatment group than in the SAP group and the acupuncture control group ($P<0.05$). Besides, the serum level of MIP-2 and the MIP-2 mRNA expression in isolated lung and large intestine tissues were positively correlated in all groups except the sham-operation group ($P<0.05$). Conclusions Under the guidance of "Fei and Dachang exterior-interiorly related", acupuncture could remarkably reduce the severity of SAP induced ALI rats in the acute phase. Its mechanism might be related to suppressing over-expressions of MIP-2 mRNA in isolated lung and large intestine tissues, and lowering the serum MIP-2 expression level.

KEYWORDS acupuncture; pancreatitis; acute lung Injury; Fei; Dachang; macrophage inflammatory protein-2

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)最常见和最突出的胰外脏器损伤,也是 SAP 病程早期主要的死亡原因之一。约 1/3 的 SAP 患者会发展到 ALI 和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory dysfunction syndrome, ARDS),其中约60%的患者在SAP发病的第 1 周因 ALI/ARDS 病死[1]。本实验在中医学"肺与大肠相表里"理论指导下,针刺大鼠 SAP 早期 ALI 模型相关穴位,通过观察血清巨噬细胞炎症蛋白-2(macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)含量及肺、大肠组织 MIP-2 mRNA 表达的变化及其相关性,旨在进一步探讨针刺对 ALI 保护作用的机制。

材料与方法

1 动物 3 个月龄健康清洁级雄性 Wistar 大鼠 40 只,体质量(250 ±20)g,动物及饲料均购自南通大学实验动物中心,动物生产许可证号:SCXK(苏)2008-0010。动物分笼饲养于无锡市第二人民医院转化医学中心屏障环境动物室,自由饮水,喂标准颗粒饲料,室温(20 ±2) ℃,使用许可证号:SCXK(苏)2007-0021。

2 试剂及仪器 结晶牛磺胆酸钠购自 Sigma 公司;兔抗大鼠 MIP-2(ab: 25130)多克隆抗体和小鼠抗人 β-actin(mAbcam: 8226)单克隆抗体,均购自 Abcam 公司。二抗为 IRDye 800 结合亲和纯化羊抗鼠 IgG 和 IRDye 800 结合亲和纯化羊抗兔 IgG(lot: 21031)购自 Odyssey 公司。MIP-2(GenBank 编号:NM_053647.1)上游引物 P1:5′-TGCTGTACTGGTCCTGCTC-3′,下游引物 P2:5′-TTTGATTCTGCCCGTTGA-3′,扩增片段大小为 323 bp。甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH, GenBank 编号: NM_017008.3)上游引物 P1:5′-TATCGGACGCCTGGTTAC-3′,下游引物 P2:5′-CTGTGCCGTTGAACTTGC-3′,扩增片段大小为 140 bp。以上引物均由上海英骏生物技术公司提供合成。TRIzol 和逆转录试剂盒购自上海英骏生物技术公司。通用酶标仪(iMARK 680,美国 Bio-Rad 公司);低速冷冻离心机(KDC-2044,科大创新股份有限公司)。

3 SAP 模型制备、分组及干预方法 40 只大鼠随机分为假手术组、SAP 组、针刺治疗组及针刺对照组,每组 10 只。禁食、自由饮水 12 h 后,1%戊巴比妥钠(30 mg/kg)腹腔注射麻醉。假手术组模拟造模手术,开腹后仅轻度揉搓胰腺、翻转肠管 5 min 后即关腹;SAP 组、针刺治疗组及针刺对照组采用胰胆管逆行注入 3.5%牛黄胆酸钠(0.1 mL/100 g)的方法建立 SAP 模型[2]。术后自由饮水、禁食。针刺对照组造模后 0.5 h,取穴肺、脾经穴位及其背腧穴,分别为尺泽、孔最、鱼际、少商、地机、三阴交、肺俞及脾俞等,针刺 0.5 h 后起针;针刺治疗组于造模 0.5 h 后,在针刺对照组基础上,加刺大肠经穴位及其背腧穴:商阳、合谷、曲池和大肠俞。针刺采用 0.25 mm ×50 mm 毫针,垂直刺入,深度约 7 mm,得气后,开始记录时间。留针时,先均匀捻针 1 min,捻转幅度左右不超过 180°,频率为 120 次/min,然后停止捻针 1 min,接着开始第 2 次捻针 1 min,接着又停止捻针 1 min,如此反复 5 次,留针,0.5 h 后起针(从开始计时起),穴位定位参见《实验针灸学》[3]。

4 检测指标及方法 4 组大鼠均于造模或术后 6 h 后处死,经腹主动脉采血。无菌操作下取出右肺下叶,液氮固定后置于 -80 ℃冰箱保存,备行 RT-PCR。取右肺中叶行常规病理学检查。10%甲醛固定,常规石蜡包埋、切片(4 μm)、HE 染色,100 倍光

镜下观察大鼠肺组织病理学变化。同时腹部备皮,碘酒和75%酒精消毒,无菌条件下切开腹部皮肤,取横结肠中段,置于液氮中,备行 RT-PCR。分离血清,用于检测肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alfa, TNF-α)、一氧化氮(nitric oxide, NO)及 MIP-2 蛋白表达水平,TNF-α 检测采用 ELISA 法;NO 检测按试剂盒说明书操作;MIP-2 蛋白表达水平检测采用 ELISA 法检测,按试剂盒说明书进行,试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

取冷冻肺、大肠组织,分别用 TRIzol 法抽提总 RNA,再根据逆转录试剂盒产品说明书操作步骤合成第一链。合成的第一链分装于 -20 ℃保存备用。采用 RT-PCR 法测定其 MIP-2 mRNA 表达。上海英骏生物技术公司合成 MIP-2 和 GAPDH 引物,用 ddH_2O 溶解,分装于 -20 ℃保存备用。在 25 μL PCR 反应体系中加入 cDNA 1 μL,扩增条件为:94 ℃预变性 5 min,94 ℃变性 30 s,56 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 30 s;循环 30 次。最后 72 ℃延伸 10 min,经 1.5 % 琼脂糖凝胶电泳鉴定 PCR 产物。电泳鉴定后用凝胶图像扫描仪测算各条带的光密度值,分别以 MIP-2 条带与 GAPDH 条带光密度值比较表示其 mRNA 表达水平。

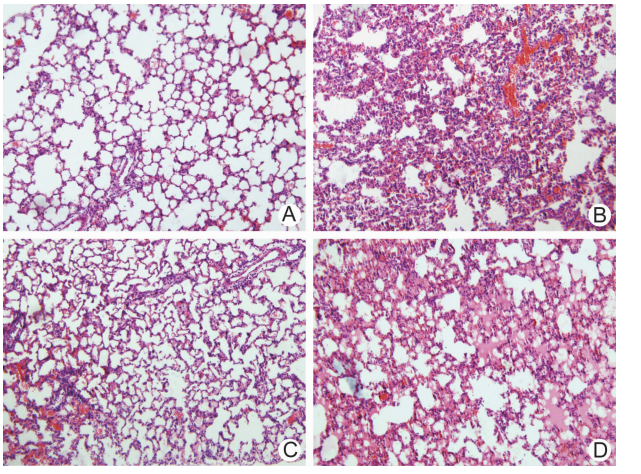
6 孔细胞培养板,每孔加入 1 mLRIPA 裂解液[150 mmol/L NaCl, 1% NP40, 0.5%脱氧胆酸钠, 0.1% SDS, 50 mmol/L Tris (pH 7.9), 10 mmol/L NaF, PMSF and 1 ×蛋白酶抑制剂(罗氏公司)],将细胞裂解液转移至 1.5 mL 离心管,12 000 r/min 离心 30 min,取上清,用 BCA 法测上清蛋白浓度。灌制 10%的浓缩胶和 12%的分离胶,每泳道加总蛋白量 50 μg,进行电泳分离,经湿转印到 PVDF 膜上(Bio-Rad 公司, 美国),在含有 5% 脱脂奶粉的 TBST (10 mmol/L Tris-HCl, pH 7.5, 150 mmol/L NaCl, 和 0.1% 吐温 -20)溶液中常温封闭 1 h,然后分别加入兔抗 MIP-2 多克隆抗体(1∶1000 稀释)及小鼠抗大鼠 β-actin 单克隆抗体 15(1∶1000 稀释),4 ℃孵育过夜,然后加入 IRDye 800 相应标记的二抗(1∶2000 稀释于 PBS),4 ℃孵育过夜,TBST 洗涤,Odyssey 红外成像系统(Rockland 公司)扫膜。MIP-2 的相对含量用 MIP-2/β-actin 灰度比值表示,灰度采用 QuantityOne 软件(Bio-Rad 公司,美国)分析。

5　统计学方法　应用 SPSS 13.0 统计软件,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,呈正态分布的采用 t 检验,呈非正态分布的采用秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1　各组大鼠一般状态比较　造模前大鼠活动灵敏,反应灵活,皮毛润泽,饮水进食良好,呼吸平稳。假手术组情况与造模前基本相同。造模后 SAP 组大鼠活动明显减少,反应迟钝,表情痛苦,皮毛晦暗,呼吸困难,食欲明显减退。至造模完成,大鼠共死亡 0 只。针刺治疗组与对照组大鼠情况均介于 SAP 组与假手术组之间,治疗组各方面情况均明显好于对照组。

2　各组肺组织病理学结果比较(图 1)　假手术组肺组织未见明显病理变化,肺组织结构清晰,肺泡壁薄,无中性粒细胞浸润。SAP 组可见明显病理变化,肺间质充血、水肿,炎性细胞浸润;肺泡间隔明显增厚,较多肺泡萎缩,肺泡腔部分融合成肺大泡;毛细血管扩张,充血,局灶性肺泡内出血。针刺治疗组肺组织炎症较 SAP 组明显减轻。针刺对照组肺组织结构、肺组织炎症及肺间质充血、水肿程度均介于 SAP 组与针刺治疗组之间。



注:A 为假手术组;B 为 SAP 组;C 为针刺治疗组;D 为针刺对照组

图 1　各组肺组织病理学结果　(HE, ×100)

3　各组大鼠血清 TNF-α、NO 及 MIP-2 蛋白表达比较(表 1)　SAP 组血清 TNF-α、NO 及 MIP-2 蛋白

表 1　各组大鼠血清 TNF-α、NO 及 MIP-2 蛋白表达比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF-α (g/L)	NO (mmol/L)	MIP-2 (ng/L)
假手术	10	13.4 ±3.3	1.5 ±0.7	16.4 ±7.1
SAP	10	143.6 ±22.4 *	6.6 ±2.2 *	76.4 ±9.5 *
针刺治疗	10	55.2 ±9.2 △	3.4 ±0.9 △	24.5 ±8.0 △
针刺对照	10	85.4 ±13.1 △▲	5.2 ±1.2 △▲	47.2 ±8.1 △▲

注:与假手术组比较,*$P<0.05$;与 SAP 组比较,△$P<0.05$;与针刺治疗组比较,▲$P<0.05$

中国中西医结合杂志

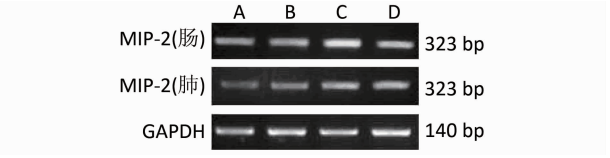
表达均明显高于假手术组($P<0.05$),针刺治疗组各指标均低于 SAP 组和针刺对照组($P<0.05$)。

4 各组肺和大肠组织 MIP-2 mRNA 表达水平比较(表 2,图 2) SAP 组肺和大肠组织 MIP-2 mRNA 表达水平均明显高于假手术组($P<0.05$),针刺治疗组各指标均低于 SAP 组和针刺对照组($P<0.05$)。

表 2 各组肺和大肠组织 MIP-2 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	肺组织 MIP-2 mRNA	大肠组织 MIP-2 mRNA
假手术	10	3.2±1.4	5.3±3.5
SAP	10	12.5±5.7*	35.8±8.4*
针刺治疗	10	4.5±3.1△	12.1±4.5△
针刺对照	10	108.4±3.8△▲	22.0±3.4△▲

注:与假手术组比较,*$P<0.05$;与 SAP 组比较,△$P<0.05$;与针刺治疗组比较,▲$P<0.05$



注:A 为假手术组; B 为针刺治疗组; C 为 SAP 组; D 为针刺对照组

图 2 各组肺与大肠组织 MIP-2 mRNA 的表达水平

5 相关性分析 针刺治疗组、SAP 组及针刺对照组大鼠血清 MIP-2 蛋白表达水平与肺、大肠组织 MIP-2 mRNA 表达水平之间均呈正相关($r_{肺}=0.887$, $r_{大肠}=0.801$, $P<0.05$)。

讨 论

SAP 并发 ALI 的病理机制尚未完全阐明。SAP 的发生发展过程中,细胞因子及炎症介质起着重要作用,其导致机体过度炎症反应(systemic inflammatory reaction syndrome, SIRS)从而使胰腺出血坏死不断恶化,胰外脏器损伤不断加重,终致多器官功能障碍,其中 ALI 是患者早期死亡的主要原因。研究表明:肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage, AM)活化可能是急性胰腺炎肺损伤的重要途径。AM 活化后可产生许多活性介质,如 NO、TNF-α、花生四烯酸等代谢产物,这些物质均为前炎症介质,可引起炎性细胞聚集,并浸润入肺,引起肺损伤[4]。

TNF-α 是一种主要由 AM、T 细胞和 NK 细胞产生的可溶性多肽。TNF-α 产生的始动因素仍不清楚,产生具有组织特异性,首先在胰腺组织中表达,继而出现在远处器官。TNF-α 主要通过细胞毒作用、激活炎症细胞及损伤微循环导致胰腺及胰外器官损害。在 SAP 鼠的模型中,发现 TNF-α 在 SAP 后 30 min 即明显升高,当应用抗 TNF-α 多克隆抗体以阻断 TNF-α 后则能明显减轻胰腺炎的严重程度且提高生存率[5]。

NO 由 L-精氨酸(L-arg)和分子氧在一氧化氮合成酶(NOS)的催化下生成。研究发现,NO 作为 SAP 时的损伤因子之一,其机制是增加了血管通透性及蛋白渗出。NO 的双重作用可能与其剂量有关,即低分子 NO(主要由血管内皮细胞经 NOS 催化产生的)有益于组织器官的保护,免受血管因素和氧自由基损伤;而高水平 NO(主要由激活的 AM 和淋巴细胞产生)可直接引起组织细胞的损伤[6]。

本课题组前期研究提示,在"肺与大肠相表里"理论指导下,针刺能显著减轻 SAP 时肺损伤,其机制与抑制 AM 功能,抑制 AM 分泌 TNF-α 和下调 NO 水平有关[7];针刺治疗组 iNOS、eNOS mRNA 表达量低于 SAP 组和针刺对照组,提示针刺能明显抑制 iNOS 和 eNOS mRNA 在肺组织中的过量表达,从而对肺组织起到明显保护作用[8]。

MIP 是一种多细胞来源的趋化性细胞因子,具有多种生物学活性,尤其在炎症反应中表现突出。MIP 可分为 MIP-1、2、3、4 和 5 共 5 种亚型。MIP-2 可能是炎症早期的促炎性细胞因子,其在炎症早期的短期急剧释放可能趋化和激活了多种炎症细胞,使之在肺内大量浸润聚集,从而启动与维持炎症反应导致肺损伤。关于 MIP-2 的产生机制,目前研究不多,主要由激活的单核巨噬细胞、血管内皮细胞和中性粒细胞,在 LPS、TNF-α、IL-1 等刺激下产生。Pastor CM 等[9]在雨蛙素诱导的小鼠 AP 肺损伤模型中,发现急性胰腺炎小鼠血清、胰腺和肺组织 MIP-2 含量明显升高;免疫组化研究显示 MIP-2 主要表达在胰腺和肺组织巨噬细胞和血管内皮细胞上;用抗 MIP-2 抗体分别在制模前后进行干预,均明显减轻胰腺和肺组织损伤的严重程度,研究结果提示 MIP-2 通过介导白细胞的趋化和活化在小鼠 AP 肺损伤模型的病理过程中发挥了关键作用。

消化管、呼吸道及腺的上皮组织大多来源于原始消化管的内胚层,这种胚胎学上的共同来源被认为是"肺与大肠相表里"的生理结构基础[10]。本实验中,针刺治疗组、SAP 组及针刺对照组大鼠血清 MIP-2 的含量,与肺、大肠组织 MIP-2 mRNA 表达水平之间均呈正相关,再次验证了上述胚胎学上的观点。

临床经验表明,肠道菌群移位是导致 SAP 早期的 ALI、内毒素血症、多器官功能不全及后期的胰腺、胰周感染、败血症等的重要因素[11]。根据"肺与大肠相表

里”的理论,针刺治疗组在对照组的基础上,加针刺大肠经的商阳、合谷、曲池穴和大肠俞,能通里攻下,促进胃肠道的排空,改善肠壁血供,保护肠道黏膜屏障,防止肠道细菌移位,促进内毒素排泄,清胰保肺。本实验结果显示,针刺治疗组 6 h 后血清 TNF-α、NO 及 MIP-2含量,肺与大肠组织中 MIP-2 mRNA 表达水平均低于 SAP 组和针刺对照组,再次验证“肺与大肠相表里”理论指导下的针刺治疗疗效优于单纯针刺肺与胰腺相关经络腧穴的治疗。

SAP 病理过程中,MIP-2 作为早期的促炎性细胞因子,趋化和激活了以中性粒细胞为主的炎性细胞,介导了肺损伤[12]。本实验结果提示,在“肺与大肠相表里”理论指导下,针刺治疗能抑制 MIP-2 mRNA 在肺与大肠组织的过度表达,降低血清 MIP-2 含量,从而明显减少炎性介质在肺内浸润聚集,减轻肺损伤,保护肺组织。

目前,除胰性脑病(pancreatic encephalopathy, PE)实验动物模型较有争议,研究者大多选择从颈内动脉注入精制猪活性磷脂酶 A_2 复制模型外,SAP 及其伴发的大多数胰外器官损伤(其中包括 ALI)的动物模型,均普遍采用胰胆管逆行注入牛黄胆酸钠的方法,该技术相对完善,大鼠死亡率低,已得到学术界广泛认可[13]。

本实验也从针刺治疗 SAP 伴发 ALI 的角度出发,印证了肺与大肠相表里的理论治疗肺与大肠相关脏腑疾病的科学性和可行性。未来,我们会将研究进一步进行,通过动态追踪观察更多分子变化来深入探究本实验的机理,系统观察记录 SAP 大鼠的死亡率及生存时间,并结合转化医学[14]的理念指导临床。

参 考 文 献

[1] Shields CJ, Winter DC, Redmond HP. Lung injury in acute pancreatitis: mechanisms, prevention, and therapy[J]. Curr Opin Crit Care, 2002, 8(2): 158-163.

[2] 张明钧,姚玮艳, 乔敏敏, 等. 肠壁穿刺逆行胰胆管注射牛黄胆酸钠重症急性胰腺炎造模[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2006, 26(5): 488-490.

[3] 李忠仁主编. 实验针灸学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 327-329.

[4] Elder AS, Saccone GT, Bersten AD, et al. Caerulein-induced acute pancreatitis results in mild lung inflammation and altered respiratory mechanics[J]. Exp Lung Res, 2011, 37(2): 69-77.

[5] 朱斌,孙家邦, 李凯, 等. 急性坏死性胰腺炎肺组织炎性介质 mRNA 表达与肺损伤的关系[J]. 中华肝胆外科杂志, 2009, 15(3): 205-208.

[6] 孙洪伟,杨法镜, 李影, 等. 脂氧素 A_4 对重症急性胰腺炎大鼠肺组织一氧化氮表达的影响[J]. 中华普通外科杂志, 2012, 27(3): 246-247.

[7] 蒋莉娅,黄继人, 赵弘卿, 等. “肺与大肠相表里”在针刺治疗重症急性胰腺炎大鼠早期急性肺损伤中应用的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(11): 1245-1247.

[8] 蒋莉娅,黄继人, 赵弘卿, 等. 针刺治疗重症急性胰腺炎大鼠早期肺损伤组织中 iNOS 及 eNOS mRNA 表达影响的初步研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(11): 1245-1247.

[9] Pastor CM, Rubbia-Brandt L, Hadengue A, et al. Role of macrophage inflammatory peptide-2 in cerulein-induced acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury[J]. Lab Invest, 2003, 83(4): 471-478.

[10] 王仲霞.“肺与大肠相表里”的理论及临床研究进展[J]. 北京中医, 2006, 25(7): 438-440.

[11] Guamer C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2005, 17(1): 27.

[12] Closa D, Sabater L, Fernández-Cruz L, et al. Activation of alveolar macrophages in lung injury associated with experimental acute pancreatitis is mediated by the liver[J]. Ann Surg, 1999, 229(2): 230-236.

[13] 苗毅,钱祝银, 刘训良, 等. 胰性脑病动物模型的制备[J]. 中华实验外科杂志, 1997, 14(4): 235.

[14] Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine[J]. Lancet, 1996, 348(9025): 422.

(收稿:2012-06-17　修回:2013-03-05)

中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志