

## 重症急性胰腺炎肠道屏障障碍及治疗研究进展

崔勇鹤<sup>1</sup> 王文俊<sup>1△</sup>

[关键词] 重症急性胰腺炎;肠道屏障功能障碍;发病机制;缺血再灌注;肠道菌群;免疫;治疗

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2019.01.016

[中图分类号] R657.5 [文献标志码] A

### Progress in intestinal barrier dysfunction and treatment of severe acute pancreatitis

**Summary** Severe acute pancreatitis(SAP)often causes damage to intestinal epithelial cells,destroys intestinal epithelial cell structure,increases intestinal mucosal permeability,and causes intestinal barrier dysfunction(IBM). IBM is prone to cause intestinal endotoxin and bacterial translocation,further accelerating the course of SAP,causing systemic inflammatory response or multiple organ failure(MODS),and even death. It can be seen that IBM plays a key role in pancreatic tissue necrosis infection and the development of SAP. Intestinal barriers,ie chemical barriers,physical barriers,immune barriers,and damage to biological barriers can interact with each other and promote positive feedback. Intestinal ischemia,inflammatory factors,intestinal flora,immune damage,intestinal nutrition and motivation and other factors together cause IBM. Therefore,the assessment and protection of intestinal barrier function is important for the treatment of SAP. This article reviews the pathogenesis of IBM and the treatment.

**Key words** sever acute pancreatitis;intestinal barrier dysfunction;mechanism;ischemia reperfusion;intestinal microflora;immune;treatment

重症急性胰腺炎(sever acute pancreatitis,SAP)是胰腺的一种炎症性疾病,可以导致胰腺局部损伤、系统性炎症反应综合征及器官衰竭,是病情发展凶险,病死率高达20%~30%,在世界范围内常见的消化系统疾病<sup>[1]</sup>。其中肠道作为SAP的靶向器官之一,会造成肠道黏膜结构发生改变,增加肠道通透性,进而引起肠道屏障功能障碍(IBM)。完整的肠道屏障包括物理屏障、化学屏障、生物屏障及免疫屏障,共同抵御病原菌的侵害。然而IBM的发生,加重胰腺及胰周坏死,也可造成持续性器官衰竭。SAP造成IBM的发病机制仍未明确,大致可分为肠道缺血缺氧及缺血再灌注,炎症介质及细胞因子的刺激,免疫缺陷,菌群失调以及肠道黏膜营养障碍等。

#### 1 肠道缺血缺氧及再灌注

SAP的特点是微循环障碍。潜在的机制包括血管通透性的增加,肠道血管收缩、分流、灌注不足以及凝血功能的上升<sup>[2]</sup>。同时,体液开始进入第三间隙,造成全身有效循环血量的同步下降,而神经内分泌系统的启动,使肠道在严重失血或低血容量的情况下,使血流重新分配到最重要的器官,包括

心脏和大脑<sup>[3]</sup>。已有研究证实<sup>[4]</sup>,SAP过程中器官灌注的下降,可以造成肠道黏膜结构的损毁。研究表明<sup>[5]</sup>,在SAP的发病中常伴有肺部组织的损伤,造成血氧饱和度的降低,加上肠道血流的减少,共同造成肠道组织的缺血及缺氧。而SAP造成的腹内压增高,腹腔积液的产生加重肠道黏膜的缺血,当肠道缺血进一步加重造成肠坏死时,可导致严重的炎症反应、败血症和休克<sup>[6]</sup>。

在肠道供血严重不足时进行的补液治疗引起肠道再灌注损伤,而肠道缺血再灌注最早,同时最严重损害的是由肠道上皮细胞组成的机械屏障<sup>[7]</sup>。一方面,研究表明<sup>[8]</sup>,在肠道缺血时可产生黄嘌呤氧化酶和次黄嘌呤可以释放超氧离子,其又进一步形成氧自由基,而氧自由基发生的脂质过氧化反应,可损害肠道上皮细胞,破坏细胞间的紧密连接和黏附连接。不仅如此<sup>[9]</sup>,产生的氧自由基可刺激中性粒细胞的活化,促进炎症因子的释放。同时<sup>[10-13]</sup>,肠道再灌注时,细胞中大量钙泵功能受到损失,造成钙超载。进入线粒体的钙离子可以造成细胞色素氧化酶和锰-超氧化物歧化酶(SOD)的功能下降,造成细胞内活性氧进一步增多,并与钙超载两者相互促进,加速肠道上皮细胞的凋亡。

另一方面,有研究显示<sup>[14-15]</sup>,肠道缺血再灌注30 min后,肠道绒毛尖端上皮细胞凋亡开始加速。首先,在再灌注早期,内皮细胞细胞间粘附分子-1

<sup>1</sup>大连大学附属中山医院急诊(急腹症)外科(辽宁大连,116001)

<sup>△</sup>审校者

通信作者:王文俊,E-mail:wwj20110101@sina.com

(ICAM-1)表达增强,伴随中性粒细胞进入受损绒毛尖端,活化的中性粒细胞在局部释放抗菌蛋白,包括髓过氧化物酶,导致活性氧的形成。第二,炎症反应伴随着补体的激活,表现为在补体激活级联反应中活化的 C3 在损伤的内腔上皮细胞中沉积。同时,因为补体激活具有趋化性,能够诱导趋化因子和细胞因子的产生。第三,再灌注 30 min 后即观察到促炎性 mRNA 表达增加,同步增加的还有 IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),动静脉血 IL-6 和 IL-8 浓度差异增加。

上述两方面缺血再灌注加速肠道上皮细胞水肿、充血、脱落及凋亡,增加肠道黏膜通透性,初步引发 IBD。也有报道,缺血再灌注还会激活诱导型一氧化氮合酶,造成细胞内支架的损毁,造成肠道上皮细胞的脱落。最近研究发现<sup>[16]</sup>,SAP 时丝状肌动蛋白的丢失,造成细胞间的连接结构的破坏,增加肠道黏膜通透性。全身和肠道微循环受损导致缺血再灌注损伤和自由氧自由基的释放,导致肠屏障功能衰竭。

在上述机制之下,当肠道黏膜的通透性增高到一定水平后,寄生于肠道内的细菌及内毒素可穿过肠道黏膜屏障,侵入肠系膜淋巴结、胸导管和全身循环,造成细菌及内毒素移位,形成肠源性内毒素血症及菌血症<sup>[17]</sup>。Wang 等<sup>[18]</sup>的研究认为 SAP 中的肠-肝-肺的炎症反应轴中,肠道是炎症因子的释放点,肝脏起到保护和促进炎症因子的双向调节作用。也有研究认为<sup>[19-20]</sup>,由于肠壁通透性增加而引起的细菌移位被认为通过多形核白细胞与内皮细胞之间的相互作用来刺激肠相关淋巴样组织(GALT),网状内皮系统功能的受损,导致局部细胞因子和其他介质的过度释放,从而促进肠道炎症状态。这可能导致更强的 SIRS 反应和 MODS。

## 2 炎症介质及细胞因子的刺激

在 SAP 初期,大量氧自由基的产生,可刺激单核巨噬细胞系统,激活中性粒细胞及其他炎症介质。研究认为<sup>[21]</sup>,核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)在 SAP 的炎症损伤中起到调控作用。这些炎症介质及细胞因子可互相诱导、刺激及激活,引起连锁和放大效应,形成正反馈,造成瀑布反应。研究表明<sup>[22]</sup>,TNF- $\alpha$  拥有调节肠道上皮细胞紧密连接功能,TNF- $\alpha$  通过诱导 NF- $\kappa$ B 活化,造成 ZO-1 蛋白的下调和连接位点的改变,以及增加肌球蛋白轻链激酶(MLCK)表达来增加肠道黏膜通透性。此外,TNF- $\alpha$  也可以刺激中性粒细胞,造成局部的炎症反应。早有研究表明,在 SAP 患者中观察到 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、内毒素参与了肠道屏障保护和炎症反应调控的机制<sup>[23]</sup>。近些年,Surbatovic 等<sup>[24]</sup>则认为 TNF- $\alpha$  可

用来评估 SAP 的严重程度及预后。最近研究认为,磷脂酶 A2(PLA2),在炎症过程也起到一定作用,可作为检测 SAP 的早期炎症标志物。PLA2 在 TNF- $\alpha$  控制下释放,促进 PAF 的释放,加强内皮细胞及中性粒细胞对于胰腺周围组织损伤的作用<sup>[25]</sup>。

IL-1,通过激活 MLCK 基因活性,增加肠道通透性。研究显示<sup>[26-27]</sup>,在小鼠结肠炎模型中,肠道上皮细胞产生的 IL-1 是炎症的主要驱动因子,IL-1 缺陷小鼠能够明显改善肠道上皮损伤后的存活率。IL-1 暴露在经氧化或代谢应激的细胞表面,并且反过来激活自身。因此,最初的 IL-1-IL-1R1 信号转导启动了持续和自我持续的炎症循环,导致广泛的组织损伤,直到 IL-1R1 信号转导被耗尽或抑制。

IL-6,一直被认为是一个典型的促炎性细胞因子,它通过 gp130 的同源二聚体活化 Janus 激酶(JAK)/STAT 信号转导通路参与炎症疾病的发生发展。然而,大量研究表明 IL-6 不仅可与其可溶性受体结合(反式信号通路)并介导缺血再灌注损伤,并且还可与其膜结合受体结合(经典信号通路)介导再生与抗炎等保护性作用<sup>[28]</sup>。

最新研究证明<sup>[29]</sup>,IL-10 主要由 T 细胞分泌,活化的 IL-10 被认为是一种重要的抗炎细胞因子。通过降低树突状细胞和巨噬细胞表达的 MHNC2 类分子表达,起到降低抗原呈递、抑制 T 细胞增殖,达到抑制细胞免疫的作用并减少其他促炎因子,如 IL-1、TNF- $\alpha$  等,以减轻炎症。

研究表明<sup>[30]</sup>,由单核巨噬细胞主动释放,也可在坏死组织中被动的血清高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1)被认为是重要的晚期致炎细胞因子。Andersson 等<sup>[31]</sup>实验发现,细胞外 HMGB1 的通过 RAGE-受体介导的内吞作用到内容物区,同时附着于其他细胞外促炎分子。Chen 等<sup>[32]</sup>也发现阻断 HMGB1 的表达可以有效保护肠道黏膜屏障。总之,炎症介质及细胞因子的释放,增加肠道黏膜通透性,加重细菌及内毒素的移位,而肠源性内毒素血症反向促进炎症介质的释放,形成恶性循环。

## 3 免疫缺陷

肠道免疫屏障由两种组成,一种是由肠道淋巴组织和各种免疫细胞及其分泌的分泌型免疫球蛋白(sIgA)等 3 个部分构成。不仅可以抵御细菌及内毒素的入侵,也可以对其进行监视及清除,称为获得性免疫<sup>[33]</sup>。另外一种是由肠道微生物构成的先天性免疫,通过刺激机体产生自限性体液黏膜免疫来发挥作用<sup>[34]</sup>。实验研究发现<sup>[35]</sup>,sIgA 在肠道免疫应答过程中发挥着核心作用,一方面阻止致病

菌与肠道上皮细胞的结合,另一方面与细菌结合形成抗原抗体复合物,呈递到巨噬细胞。在 SAP 大鼠的盲肠粪便中的 sIgA 在 24、48、72 h 均下降明显,提示体液免疫受损,同时下降的还有 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+ T 淋巴细胞以及成熟 T 淋巴细胞,即细胞免疫亦受到损伤。

因此,肠道上皮细胞通过构建黏膜屏障、分泌各种免疫介质和递送细菌抗原,维持肠道免疫与人体免疫之间的动态平衡关系得到破坏。已有研究表明,由 Th17 细胞或 3 型固有淋巴细胞(ILC3)产生的 IL-17 和 IL-22 上调肠道上皮细胞分泌 AMPs 和 ReG3 家族蛋白。促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF)和干扰素(IFN),通过抑制 T 细胞因子信号抑制上皮细胞增殖。IL-13 促进肠道上皮细胞的凋亡,导致黏膜屏障紊乱<sup>[36-37]</sup>。

SAP 时,肠道上皮细胞通过生成的胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)减少,Th2 免疫应答缺失导致易于细菌感染。杯状细胞产生的 MUC2,通过向树突状细胞传递耐受性信号来抑制肠道抗原的免疫原性。肠道上皮细胞还可以通过向肠道免疫细胞递送抗原来促进肠道适应性免疫应答<sup>[38]</sup>。

最近越来越多的临床试验证明免疫抑制剂可以有效恢复 SAP 患者的免疫功能。王海燕等<sup>[39]</sup>证实,免疫抑制剂的应用,可显著提高外周血 T 淋巴细胞亚群(CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+)及免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)的数量,提示早期肠内营养可恢复肠道免疫功能,保护肠道黏膜屏障。

#### 4 菌群失调

肠道上皮细胞分泌黏液形成的黏液层是阻止细菌侵入的第一道屏障。肠道炎症使黏液层变薄或消失,细菌及其代谢产物可以穿过黏液层,侵入肠道上皮细胞,直接或间接损伤细胞间连接,导致肠道机械屏障功能下降。

然而,菌群之间的相互作用,尤其是共生菌(如双歧杆菌等)通过黏附于肠道黏膜上皮细胞,抵御其他致病菌(如大肠杆菌、志贺氏菌等)的侵蚀。①通过刺激 Toll 样受体(TLRs)诱导肠道上皮细胞增殖,加固肠道上皮细胞紧密连接,降低病原菌对肠黏膜的损害,减少细菌及其产物移入肠肝循环,而肠道菌群驱动的 TLR4/MyD88 信号可以调节潘氏细胞产生抗菌分子。②肠道菌群代谢产生的短链脂肪酸是肠道上皮细胞主要能量来源,胆盐有助于益生菌在肠道定植,促进黏膜生长和修复,诱导肠壁组织细胞增殖,上调热休克蛋白(Hsp72)、编码细胞骨架锚定蛋白、Occludin 蛋白及微管蛋白的基因表达水平,肠道上皮紧密连接结

构得到增强。③肠道菌群可以刺激肠道上皮杯状细胞分泌黏液蛋白 Muc-1、Muc-2、Muc-3,使黏液层得到一定的恢复,防止致病菌与肠道黏膜的黏附、接触,也可以刺激肠道加强蠕动,排出肠道致病菌<sup>[40]</sup>。

免疫方面,最新研究表明,一些共生菌产生的代谢产物可以直接影响 T 细胞免疫应答来影响肠道屏障。来自共生菌的 ATP 通过 CD70<sup>high</sup> 的活化促进 Th17 分化。在 ATP 依赖性 Th17 细胞分化方面,肠道上皮细胞通过控制 ATP 降解酶的表达,如三磷酸核苷二磷酸水解酶 7,来调节肠腔中 ATP 浓度,从而调节 Th17 细胞过度活化<sup>[41]</sup>。如,肠道中的分段丝状菌(SFB)是在小鼠肠道中发现的共生细菌,大部分附着于回肠肠道上皮细胞,通过诱导血清淀粉样蛋白 A(SAA)促进 Th17 细胞分化。同时,SFB 通过激活 ILC3 刺激 IL-23 受体依赖的 IL-22。而大肠杆菌等通过刺激 TLR5/Myd88 信号,促进肠道上皮细胞产生 IL-8,将中性粒细胞聚集到固有层。从损伤的肠道上皮细胞中释放的 IL-33,通过激活 ILC2 产生 IL-5 和 IL-13,进而促进 Th2 应答<sup>[42]</sup>。

因此,现在不少学者认为,早期应用益生菌等微生态制剂辅助治疗 SAP 可有效调节肠道菌群微生态平衡,降低 SAP 肠黏膜损伤,保护肠屏障功能,进而改善其病程及预后<sup>[43]</sup>。

#### 5 肠道黏膜营养障碍

SAP 作为全身性炎症反应,感染期一般处于应激状态,造成负氮平衡,加上治疗中必要的禁食水、全胃肠外营养、胃肠减压,以及感染早期中的缺血缺氧状态,造成肠道营养的供给减少,使肠黏膜绒毛萎缩,肠道上皮细胞间紧密连接部发生分离和增宽,肠道黏膜细胞群、肠道上皮细胞内的蛋白质及 DNA 含量减少,共同增加肠道黏膜通透性,破坏肠道机械屏障<sup>[44]</sup>。同时,SAP 时进行的免疫反应,严重消耗免疫细胞自身的能量及营养物质,使肠道黏膜固有层内的淋巴细胞及其分泌物 sIgA 数量减少,使免疫屏障受到损毁<sup>[3]</sup>。不仅如此,禁食水、全胃肠外营养,使胃肠道处于零负荷状态,使肠道消化液(如胃酸、胆汁、溶菌酶、黏多糖、水解酶)的分泌减少,对肠道致病菌的杀灭有所减弱,对肠道化学屏障亦有一定的损坏。

谷氨酰胺(Gln)作为肠道黏膜底物,通过多种机制增强肠道上皮细胞的增殖,而受到广泛关注。①Gln 的氧化提供 ATP 以支持肠道离子转运、细胞生长和迁移以及维持肠道完整性;②Gln 是合成嘌呤和嘧啶核苷酸的前体,这对 DNA 合成和细胞增殖是必不可少的;③Gln 是用于产生谷胱甘肽的

主要底物,谷胱甘肽是细胞环境中的抗氧化剂;④Gln 上调鸟氨酸脱羧酶的表达,鸟氨酸脱羧酶是将鸟氨酸转化为 DNA 和蛋白质合成所需的多胺的关键酶;⑤Gln 刺激热休克蛋白的表达以促进细胞存活,减少细胞凋亡;⑥GLN 调节细胞增殖的细胞信号通路;⑦Gln 促进有丝分裂原基因的表达和肠屏障功能激活的蛋白激酶,包括 ERK1/2 和 JNK,导致 AP1 依赖性基因转录的激活,从而促进细胞增殖<sup>[45]</sup>。

结论:重症 SAP 肠道屏障功能障碍可由多种因素相互影响,相互刺激所共同造成。充分了解 IBD 的发生机制可以有效防止并发症的发生,同时可以进一步指导临床的治疗。虽然现在对 SAP 发病机制的认识有了长足的进步,产生了多种新型治疗方式,但仍有待更具体深入的研究,以便指导临床患者治疗,进一步改善患者的预后。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南[J]. 中华外科杂志, 2015, 53(1): 50-53.
- [2] Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis[J]. *Br J Surg*, 2006, 93(5): 518-530.
- [3] Qiu X, Huang Y, Xu J, et al. Effects of terlipressin on microcirculation of small bowel mesentery in rats with endotoxic shock[J]. *J Surg Res*, 2014, 188(2): 503-509.
- [4] Rahman SH, Ammori BJ, Holmfield J, et al. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2003, 7(1): 26-36.
- [5] Wang F, Lu F, Huang H, et al. Ultrastructural changes in the pulmonary mechanical barriers in a rat model of severe acute pancreatitis-associated acute lung injury[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2016, 40(1): 33-42.
- [6] Kozuch PL, Brandt LJ. Review article: diagnosis and management of mesenteric ischaemia with an emphasis on pharmacotherapy[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21(3): 201-215.
- [7] Gonzalez LM, Moeser AJ, Blikslager AT. Animal models of is chemia-reperfusion-induced intestinal injury: progress and promise for translational research[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 308(2): G63-G75.
- [8] Tang Y, Li J, Li F, et al. Autophagy protects intestinal epithelial cells against deoxynivalenol toxicity by alleviating oxidative stress via IKK signaling pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89(11): 944-951.
- [9] Chen D, Li L, Yan J, et al. The loss of SNAP down-regulates the expression of occludin in the intestinal epithelial cell of acute pancreatitis model[J]. *Pancreatology*, 2014, 14(5): 347-355.
- [10] Cao SS, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in cell fate decision and human disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(3): 396-413.
- [11] Abdukeyum GG, Owen AJ, Larkin TA, et al. Up-Regulation of Mitochondrial Antioxidant Superoxide Dismutase Underpins Persistent Cardiac Nutritional-Preconditioning by Long Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Rat[J]. *J Clin Med*, 2016, 5(3): E32.
- [12] Lucas AM, Caldas FR, da Silva AP, et al. Diazoxide prevents reactive oxygen species and mitochondrial damage, leading to anti-hypertrophic effects[J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 5(261): 50-55.
- [13] 樊立辉, 傅廷亮, 冯文玉, 等. 肠缺血再灌注损伤中钙超载的研究进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2016, 10(17): 2671-2674.
- [14] Matthijsen RA, Derikx JP, Kuipers D, et al. Enterocyte shedding and epithelial lining repair following ischemia of the human small intestine attenuate inflammation[J]. *PLoS One*, 2009, 4(9): e7045.
- [15] Thurman JM, Lenderink AM, Royer PA, et al. C3a is required for the production of CXC chemokines by tubular epithelial cells after renal ischemia/reperfusion[J]. *J Immunol*, 2007, 178(3): 1819-1828.
- [16] Shen Y, Deng X, Xu N, et al. Relationship between the degree of severe acute pancreatitis and patient immunity[J]. *Surg Today*, 2015, 45(8): 1009-1017.
- [17] Wang D, Naydenov NG, Feygin A, et al. Actin-Depolymerizing Factor and Cofilin-1 Have Unique and Overlapping Functions in Regulating Intestinal Epithelial Junctions and Mucosal Inflammation[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(4): 844-858.
- [18] Wang Y, Liu W, Liu X, et al. Role of liver in modulating the release of inflammatory cytokines involved in lung and multiple organ dysfunction in severe acute pancreatitis[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(2): 765-776.
- [19] Song J, Zhong Y, Lu X, et al. Enteral nutrition provided within 48 hours after admission in severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2018, 97(34): 871-890.
- [20] Schietrom M, Pessia B, Carlei F, et al. Intestinal permeability and systemic endotoxemia in patients with acute pancreatitis[J]. *Ann Ital Chir*, 2016, 87(1): 138-144.
- [21] Jakkampudi A, Jangala R, Reddy BR, et al. NF- $\kappa$ B in acute pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential[J]. *Pancreatology*, 2016, 16(4): 477-488.
- [22] Billmeier U, Dieterich W, Neurath MF, et al. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor

- antibodies in inflammatory bowel diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(42): 9300-9313.
- [23] 张欣中, 叶子. 急性胰腺炎患者肠道屏障保护和炎症反应调控的研究[J]. *中国微生态学*, 2008, 20(2): 186-188.
- [24] Surbatovic M, Radakovic S. Tumor necrosis factor- $\alpha$  levels early in severe acute pancreatitis: is there predictive value regarding severity and outcome? [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2013, 47(7): 637-643.
- [25] Zhang KJ, Zhang DL, Jiao XL, et al. Effect of phospholipase A2 silencing on acute experimental pancreatitis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(24): 3279-3284.
- [26] Bersudsky M, Luski L, Fishman D, et al. Non-redundant properties of IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$  during acute colon inflammation in mice. *Gut*, 2014, 63(4): 598-609.
- [27] Di Paolo NC, Shayakhmetov DM. Interleukin-1 and the inflammatory process[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(8): 906-913.
- [28] 李玉鹏, 吐尔洪江·吐逊, 赵晋明. IL6/STAT3 信号通路在肝脏缺血再灌注损伤中的作用研究进展[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2018, 24(5): 355-358.
- [29] 陈墨, 周泽平. IL-10 与自身免疫病的研究进展[J]. *昆明医科大学学报*, 2018, 39(2): 1-4.
- [30] 苏晓菊, 董诗琦, 李貌, 等. 高迁移率族蛋白 B1 在大鼠急性坏死性胰腺炎中的表达[J]. *中华胰腺病杂志*, 2017, 17(4): 224-227.
- [31] Andersson U, Yang H, Harris H, et al. High-mobility group box 1 protein(HMGB1) operates as an alarmin outside as well as inside cells[J]. *Semin Immunol*, 2018, 17(1): 1044-532.
- [32] Chen X, Zhao HX, Bai C, et al. Blockade of high-mobility group box 1 attenuates intestinal mucosal barrier dysfunction in experimental acute pancreatitis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6799.
- [33] 徐汇, 曾悦. 重症急性胰腺炎中肠屏障功能障碍机制的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(17): 2661-2666.
- [34] Okumura R, Takeda K. Maintenance of intestinal homeostasis by mucosal barriers [J]. *Inflamm Regen*, 2018, 38: 5.
- [35] 桂海波, 杜晓刚, 陈雪梅, 等. 淋巴细胞亚群在急性胰腺炎患者中的变化及意义[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(8): 686-691.
- [36] Mukherjee S, Zheng H, Derebe MG, et al. Antibacterial membrane attack by a pore-forming intestinal C-type lectin[J]. *Nature*, 2014, 505(7481): 103-107.
- [37] Kuhn KA, Manieri NA, Liu TC, et al. IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): 114-115.
- [38] Worthington JJ. The intestinal immunoendocrine axis: novel cross-talk between enteroendocrine cells and the immune system during infection and inflammatory disease[J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43(4): 727-733.
- [39] 王海燕, 李增宁, 陈立荣, 等. 肠外营养联合肠内营养对危重胰腺炎患者免疫水平与感染的研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(1): 112-114.
- [40] 邢肖伟, 陶金华, 江曙, 等. 肠道菌群影响黏膜屏障结构与功能的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2018, 30(6): 725-730.
- [41] Kusu T, Kayama H, Kinoshita M, et al. Ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase 7 controls Th17 cell responses through regulation of luminal ATP in the small intestine[J]. *J Immunol*, 2013, 190(1): 774-783.
- [42] Sano T, Huang W, Hal JA, et al. An IL-23R/IL-22 circuit regulates epithelial serum amyloid A to promote local effector Th17 responses[J]. *Cell*, 2015, 163(1): 381-393.
- [43] 卢世云, 林志辉, 潘秀珍. 益生菌治疗重症急性胰腺炎的临床效果[J]. *中国微生态学*, 2015, 27(10): 1170-1173.
- [44] Alhan E, Usta A, Türkyılmaz S, et al. Effects of glutamine alone on the acute necrotizing pancreatitis in rats [J]. *J Surg Res*, 2015, 193(1): 161-167.
- [45] Wang B, Wu G, Zhou Z, et al. Glutamine and intestinal barrier function[J]. *Amino Acids*, 2015, 47(10): 2143-2154.

(收稿日期: 2018-10-24)