

柴黄清胰活血颗粒对雨蛙素诱导的大鼠胰腺腺泡细胞损伤的保护作用及机制

付加伟^{1,2,3}, 唐祖鑫^{2,3}, 陆俊^{2,3}, 邹鑫^{2,3}, 李丽^{2,3}, 赵龙^{2,3}, 李志^{2,3}

1. 西南医科大学中西医结合学院(泸州 646000); 2. 西南医科大学附属中医医院脾胃病科(泸州 646000);
3. 泸州市中西医结合防治消化系统疾病重点实验室(泸州 646000)

【摘要】目的 观察柴黄清胰活血颗粒对雨蛙素(caerulein)诱导的大鼠胰腺腺泡细胞损伤的保护作用,并探讨柴黄清胰活血颗粒对JAK2/STAT3信号通路的调控机制。**方法** 取对数生长期的AR42J细胞,通过CCK-8法检测不同浓度柴黄清胰活血颗粒对AR42J细胞活性的影响并筛选最佳药物干预浓度;用雨蛙素刺激细胞6h构建胰腺炎体外模型;随机分为空白对照组、模型组、柴黄清胰活血颗粒低、中、高剂量组(0.5、1、2 mg/mL);ELISA法测定细胞上清液中TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达;实时荧光定量PCR测定各组细胞JAK2、STAT3基因表达水平;Western blot法检测各组细胞JAK2、STAT3、p-JAK2、p-STAT3蛋白表达水平。**结果** CCK-8法检测发现,当药物浓度为0.5、1及2 mg/mL时,平均细胞存活率均大于100%;ELISA检测发现,与空白组相比,模型组炎症细胞因子IL-6、IL-8、TNF- α 升高,提示AR42J细胞急性胰腺炎模型的成功建立;与模型组相比,柴黄清胰活血颗粒组(0.5、1、2 mg/mL)IL-6、IL-1 β 、TNF- α 明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);实时荧光定量PCR检测发现,与模型组相比,柴黄清胰活血颗粒组(0.5、1、2 mg/mL)STAT3 mRNA、柴黄清胰活血颗粒组(2 mg/mL)JAK2 mRNA表达水平显著下降($P < 0.05$);western blot测定发现,与模型组相比,柴黄清胰活血颗粒组(0.5、1、2 mg/mL) p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3蛋白相对表达量显著下降($P < 0.05$)。**结论** 柴黄清胰活血颗粒可能通过调控JAK2/STAT3信号通路中关键分子表达,从而减轻AR42J细胞炎症反应。

【关键词】 柴黄清胰活血颗粒;JAK2/STAT3信号通路;AR42J细胞;急性胰腺炎

【中图分类号】 R285.5

文献标志码 A

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.03.014

Investigate the protective effect and mechanism of Chaihuang Qingyi Huoxue Granule on pancreatic acinous cell injury induced by caerulein

FU Jiawei^{1,2,3}, TANG Zuxin^{2,3}, LU Jun^{2,3}, ZOU Xin^{2,3}, LI Li^{2,3}, ZHAO Long^{2,3}, LI Zhi^{2,3}

1. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. Department of Spleen and Stomach Diseases, The Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 3. The Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Digestive System Diseases of Luzhou city, Luzhou 646000, China

【Abstract】Objective To investigate the protective effect and underlying mechanism of Chaihuang Qingyi Huoxue Granule on the JAK2/STAT3 signal pathway in rat pancreatic acinar cells induced by caerulein. **Methods** The pancreatic acinar cells AR42J were cultured and treated with different concentrations of Chaihuang Qingyi Huoxue granules. The effects of different concentrations of Chaihuang Qingyi Huoxue granules on the viability of AR42J cells were detected by CCK-8 assay to determine the best drug concentration. AR42J cells were stimulated with caerulein for 6 hours to mimic acute pancreatitis and randomly divided into the control group, the model group, the low, middle, and high dose groups of Chaihuang Qingyi Huoxue Granule. The contents of TNF- α , IL-6, and IL-1 β in culture supernatants were determined by ELISA; The expression of JAK2 and STAT3 genes were detected by real-time quantitative PCR (q-RT-PCR); The protein expression levels of JAK2, STAT3, p-JAK2, p-STAT3 were detected by Western blot. All the above data were analyzed using GraphPad Prism 9.0 software and one-way analysis of variance. **Results** CCK-8 assay showed that the average cell survival rate was more than 100% when the drug concentration were 0.5, 1, and 2 mg/L. ELISA showed that compared with the control group, the inflammatory cytokines IL-6, IL-8, and TNF- α were increased in the model group, suggesting the successful establishment of acute pancreatitis. The contents of TNF- α , IL-6, and IL-1 β in cell supernatants of AR42J cells treated with Chaihuang Qingyi Huoxue Granule group (0.5, 1, 2 mg/mL) were significantly lower than those in the model group after treatment ($P < 0.05$). The contents of STAT3 mRNA in AR42J cell in the Chaihuang Qingyi Huoxue Granule group (0.5, 1, 2 mg/mL), JAK2 mRNA in AR42J cell in the Chaihuang Qingyi Huoxue Granule group (2 mg/mL) were significantly lower than those in the model group after treatment ($P < 0.05$). The ratio of p-JAK2/JAK2, p-STAT3/STAT3 in AR42J cell in the Chaihuang Qingyi Huoxue Granule group (0.5, 1, 2 mg/mL)

基金项目: 四川省科技厅项目(2019YFS0163); 四川省中管局项目(2023MS416); 川大-泸州市政府战略合作项目(2020CDLZ-18); 西南医科大学校级课题(2022QN095); 西南医科大学附属中医医院科研团队创新培育项目(2022-CXTD-01)

通信作者: 李志, E-mail: 724232536@qq.com

引用本文: 付加伟, 唐祖鑫, 陆俊, 等. 柴黄清胰活血颗粒对雨蛙素诱导的大鼠胰腺腺泡细胞损伤的保护作用及机制[J]. 西南医科大学学报. 2024, 47(3): 251-255. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.03.014.

were significantly lower than those in model group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Chaihuang Qingyi Huoxue Granule might reduce the inflammatory response of AR42J cells by regulating the expression of key molecules in JAK2/STAT3 signaling pathway.

[Key Words] Chaihuang Qingyi Huoxue Granule; JAK2/STAT3 signal path; AR42J cells; Acute pancreatitis

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是以腺泡组织细胞破坏为特征,以急腹症为主要表现的外分泌胰腺炎症性疾病^[1-2],发病率可达30~40/10万,且逐年增长^[3]。20%~30%的轻度胰腺炎患者可进一步发展为中重症胰腺炎,住院死亡率约为15%^[4-5]。目前,AP的治疗主要是对症常规治疗,有效治疗药物仍然匮乏^[6],因此探索AP有效治疗药物是目前亟待解决的问题。

AP诱导的炎症反应与白细胞介素、肿瘤坏死因子、核因子- κ B等促炎因子的过量生成有关,它们相互作用可以激活更多的炎症通路,促使瀑布样级联反应发生。JAK/STAT信号通路是介导炎症和免疫反应的关键信号通路,参与细胞存活、增殖、分化、凋亡等过程,JAK2、STAT3信号分子是其中的关键效应分子^[7-8]。柴黄清胰活血颗粒是我院治疗重症急性胰腺炎(serere acuts pancreatitis, SAP)的院内制剂,具有“清热通腑、行气活血”之功。前期体内研究发现柴黄清胰活血颗粒可能通过抑制JAK2/STAT3信号通路减轻重症急性胰腺炎模型大鼠炎症反应^[9]。在此基础上,本研究进行体外实验,为临床应用推广提供更深入的理论支持。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 细胞系 AR42J大鼠胰腺腺泡细胞系,湖南丰晖生物。

1.1.2 实验药物 柴黄清胰活血颗粒:主要由大黄、丹参等药物组成。购于西南医科大学附属中医医院,符合2020年版《中华人民共和国药典》要求。

1.1.3 实验试剂 雨蛙素(索莱宝, IC46660);胎牛血清(Gibco, 10140089); IL-6、TNF- α 、IL-1 β (欣博盛, ERC003、ERC102a、ERC007.48);总RNA提取试剂盒(TIANGEN, #S7801);兔JAK2抗体、鼠STAT3抗体、兔p-JAK2抗体、兔p-STAT3抗体(CST, 3230T、9139T、3776S、9145T);羊抗鼠及羊抗兔二抗(Mengen, Ms0001、Ms0002);鼠GAPDH抗体(BioTechnology, BX-008)

1.1.4 主要仪器 酶标仪(美国伯腾);化学发光系统(上海勤翔);荧光定量PCR(美国Roche);天平(上海Mettler Toledo);超声波清洗机(宁波新芝);超声波细胞粉碎仪(BRANSON);基础电泳仪电源(美国Bio-Rad)。

本研究经西南医科大学附属中医医院伦理委员会审核同意(批号:2020885)。

1.2 实验方法

1.2.1 柴黄清胰活血颗粒药液制备 将适量药物加入F12K基础培养基,超声30 min溶解,除菌并配制1 g/

mL储备液,并稀释为0.5、1、2、4、8及16 mg/mL浓度的药液备用。

1.2.2 细胞培养 AR42J细胞用含10% Gibco胎牛血清、1%青-链霉素双抗的DMEM/F12K培养基,在37°C、5% CO₂环境条件下培养,每隔2 d换液。

1.2.3 CCK-8法 取对数生长期的AR42J细胞,随机将AR42J细胞分为对照组、柴黄组(0.5、1、2、4、8、16 mg/mL),每组设5个复孔。细胞贴壁生长过夜后,换不同浓度含柴黄的培养液继续培养12 h。每孔加入10 μ L CCK8溶液,孵育4~5 h,酶标仪450 nm检测细胞的存活率,筛选最佳药物浓度。重复三次。

1.2.4 AR42J细胞急性胰腺炎建模与分组 设置对照组,雨蛙素模型组,柴黄低、中、高剂量组。雨蛙素模型组与柴黄低、中、高剂量组加入含雨蛙素浓度为100 nmol/L培养基刺激6 h,构建急性胰腺炎体外模型^[10],对照组加入等量的正常培养基。培养6 h后,低、中、高剂量组加入药物,使药物终浓度为0.5、1及2 mg/mL,在培养箱中继续培养12 h。

1.2.5 ELISA法 按上述分组及细胞培养干预,以5000 r/min,离心10 min,收集上清液;严格按照ELISA试剂盒操作说明,测定各炎性因子浓度,重复三次。

1.2.6 RT-PCR法 按上述分组干预,提取总RNA,并进行逆转录,cDNA保存于-20°C。进行RT-PCR检测,反应条件:预变性95°C 10 min,40个循环。每个样本均重复三次。各基因引物序列见表1。

表1 各基因引物序列

Table 1 Sequences of primers for each gene

名称	序列
JAK2-q-F	5'-TCCACCCAATCATGTCTTCCAC-3'
JAK2-q-R	5'-GCTTCAGCCCCACGAGATAC-3'
STAT3-q-F	5'-ATTGACCTGCCGATGTCCC-3'
STAT3-q-R	5'-TCACATCGGGGAGGTAGCA-3'
GAPDH-F	5'-GACATGCCGCCTGGAGAAAC-3'
GAPDH-R	5'-AGCCCAGGATGCCCTTTAGT-3'

1.2.7 Western Blot法 按上述分组,加入500 μ l RIPA裂解液,离心后取上清液,采用BCA法进行蛋白浓度测定,蛋白进行电泳,转膜,封闭。将一抗GAPDH、JAK2、STAT3及p-JAK2(1:1 000)和p-STAT3(1:2 000)按相应比例配制,在4°C摇床上孵育过夜;洗膜后,加入相应的二抗,室温下孵育1 h,在仪器上曝光,采集图像,所有指标检测重复三次;蛋白条带的灰度值用Image J图像分析系统分析。

1.2.8 统计学分析 采用GraphPad Prism 9.0软件对数据进行统计分析,实验数据为计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

各项数据均满足正态分布检验及方差齐性检验,采用单因素方差分析,事后两两比较LSD检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度柴黄清胰活血颗粒对AR42J细胞存活率的影响

研究采用CCK8法检测细胞活力。如图1所示,当药物浓度为0.5、1及2 mg/mL时,细胞存活率均大于100%;当药物浓度大于4 mg/mL时,细胞活性受到抑制,且随着浓度增加,抑制作用增强。

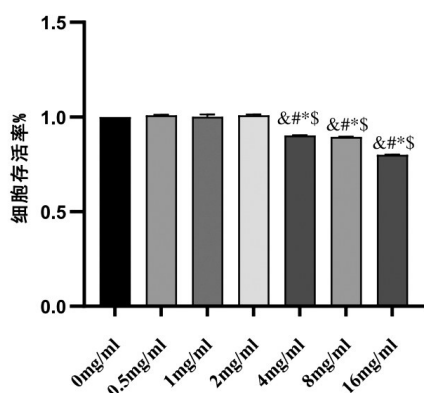


图1 不同浓度柴黄清胰活血颗粒作用下大鼠AR42J细胞存活率比较($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Figure 1 Comparison of different concentrations of Chaihuang Qingyi Huoxue Granule on the survival rate of rats AR42J cells($\bar{x} \pm s, n = 5$)

注:与0 mg/mL组比较,* $P < 0.05$;与0.5 mg/mL组比较,* $P < 0.05$;与1 mg/mL组比较,# $P < 0.05$;与2 mg/mL组比较,\$ $P < 0.05$ 。

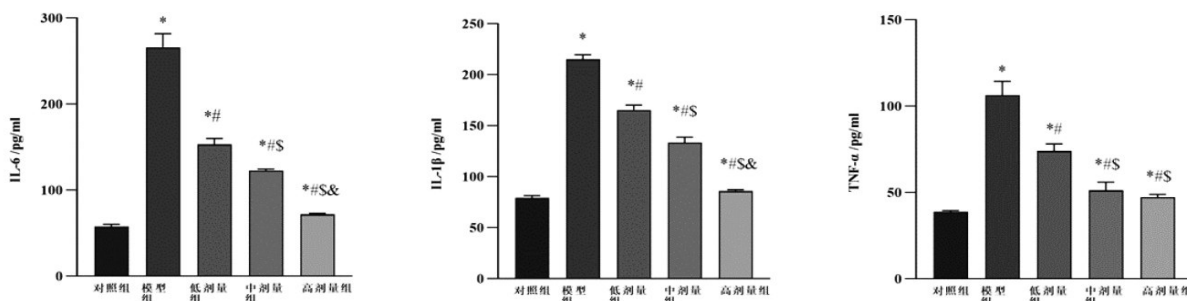


图2 各组细胞IL-6、IL-1β、TNF-α的表达水平比较($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Figure 2 Comparison of expression levels of IL-6, IL-1β, and TNF-α in each group of cells($\bar{x} \pm s, n = 3$)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$;与低剂量组比较,\$ $P < 0.05$;与中剂量组比较,&# $P < 0.05$ 。

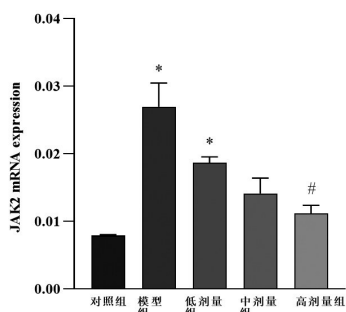


图3 各组细胞JAK2 mRNA的表达水平比较($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Figure 3 Comparison of expression levels of JAK2 mRNA in each group of cells($\bar{x} \pm s, n = 3$)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$ 。

2.2 柴黄清胰活血颗粒对AR42J细胞IL-6、IL-1β和TNF-α表达水平的影响

各组细胞IL-6、IL-1β和TNF-α的表达水平如图2所示。与对照组相比,模型组IL-6、IL-1β和TNF-α含量升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组相比,低、中、高剂量组的IL-6、IL-1β和TNF-α表达均降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。其中IL-6、IL-1β和TNF-α的表达水平随着柴黄浓度的升高,表达逐渐降低,在柴黄浓度为2 mg/mL时抑制IL-6、IL-1β和TNF-α的表达最显著($P < 0.05$)。

2.3 柴黄清胰活血颗粒对AR42J细胞JAK2、STAT3 mRNA表达水平的影响

各组细胞JAK2 mRNA的表达水平如图3所示。与对照组相比,模型组JAK2 mRNA表达水平上升,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组相比,高剂量组的JAK2 mRNA的表达水平降低($P < 0.05$),并且随着柴黄浓度的升高,JAK2 mRNA表达逐渐降低。

各组细胞STAT3 mRNA的表达水平如图4所示。与对照组相比,模型组STAT3 mRNA表达水平上升,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组相比,低、中、高剂量组的STAT3 mRNA的表达水平降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。随着柴黄浓度的升高,STAT3 mRNA表达水平逐渐降低,中、高剂量组较低剂量降低明显($P < 0.05$)。

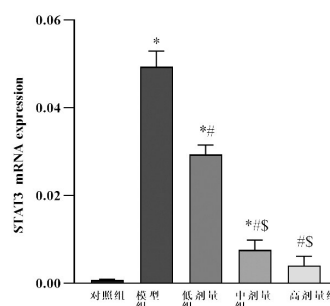


图4 各组细胞STAT3 mRNA的表达水平比较($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Figure 4 Comparison of expression levels of STAT3 mRNA in each group of cells($\bar{x} \pm s, n = 3$)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$;与低剂量组比较,\$ $P < 0.05$ 。

2.4 柴黄清胰活血颗粒对 AR42J 细胞 p-JAK2、p-STAT3 蛋白相对表达量的影响

各组细胞 p-JAK2/JAK2 的蛋白相对表达水平如图 5 所示。与对照组相比,模型组 p-JAK2/JAK2 比值升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组相比,低、中、高剂量组的 p-JAK2/JAK2 比值降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。分别与低、中剂量组比较,高剂量组 p-JAK2/JAK2 比值降低($P < 0.05$)。随着柴黄浓度的升高,p-JAK2/JAK2 相对表达量也逐渐降低。

各组细胞 p-STAT3/STAT3 的蛋白相对表达水平如图 5 所示。与对照组相比,模型组 p-STAT3/STAT3 比值升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组相比,低、中、高剂量组的 p-STAT3/STAT3 比值降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。分别与低、中剂量组比较,高剂量组 p-STAT3/STAT3 比值降低($P < 0.05$)。随着柴黄浓度的升高,p-STAT3/STAT3 相对表达量也逐渐降低。

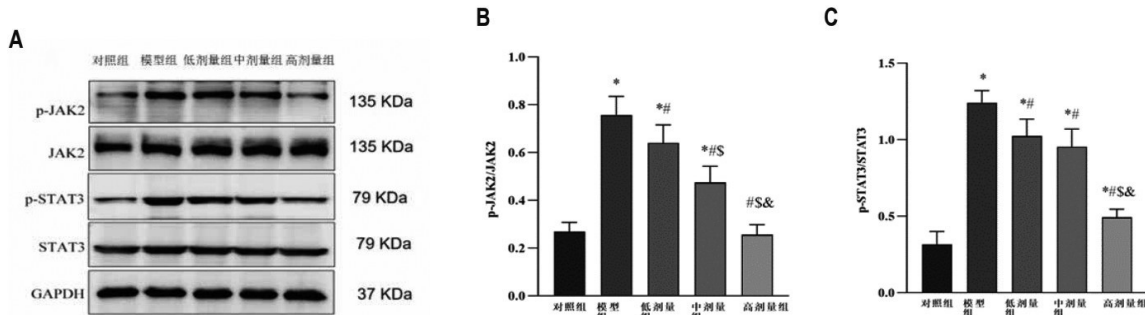


图5 各组细胞 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 蛋白相对表达量($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Figure 5 Relative expression of p-JAK2/JAK2 and p-STAT3/STAT3 proteins in each group of cells($\bar{x} \pm s, n = 3$)

注:A:各组细胞 p-JAK2、JAK2、p-STAT3、STAT3、GAPDH 蛋白条带图;B:各组细胞 p-JAK2/JAK2 蛋白相对表达量比较;C:各组细胞 p-STAT3/STAT3 蛋白相对表达量比较。与对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$;与低剂量组比较,\$ $P < 0.05$;与中剂量组比较,& $P < 0.05$ 。

3 讨论

急性胰腺炎归于中医“胃心痛”“腹痛”等范畴,多与胆石内积、酒食不节等有关,以里、实、热证为主,故以“通”为治疗要旨^[11]。柴黄清胰活血颗粒是本院治疗急性胰腺炎的院内制剂,临床效果显著。研究表明大承气汤通过干扰肠道淋巴通路和减少 HMGB1 诱导的炎症反应来改善重症急性胰腺炎相关性急性肺损伤^[12]。大黄能够通过改善线粒体自噬来缓解急性胰腺炎大鼠内质网应激和脂质代谢障碍水平^[13],其主要提取物大黄素可以抑制 NLRP3 炎症小体介导的中性粒细胞募集,减少肺泡巨噬细胞活化,并且抑制肺泡巨噬细胞焦亡来改善急性胰腺炎相关的肺损伤^[14-16]。丹参提取物丹参酮 IIA 通过 Nrf2 / ROS 途径抑制氧化应激来预防小鼠急性胰腺炎^[17]。柴胡提取物柴胡皂苷 a 通过 PPAR- γ /NF- κ B 信号通路减轻大鼠高脂血症性胰腺炎^[18]。厚朴提取物厚朴酚可能通过 SIRT3-MnSOD2 途径改善 HTGP 大鼠氧化应激水平并减轻胰腺病理损伤^[19]。黄芩提取物黄芩苷通过提高 miR-15a 水平并抑制 CDC42 / MAP3K1 及 NF- κ B、MAPK 和 STAT 3 信号通路来保护胰腺并减轻胰腺炎性损伤^[20-21]。以上临床及体内外研究表明部分柴黄清胰活血颗粒中药物具有保护胰腺的作用。

在急性胰腺炎的整个病程中,炎症反应占据了极为关键的位置。与 AP 紧密联系的炎症因子 IL-6、

TNF- α 等大量分泌表达后可激活 JAK2/STAT3 信号通路途径,从细胞膜上的信号接收至细胞核的特定基因结合,从而调节相关目的基因表达^[22-23]。目前,多项研究表明,抑制 JAK2/STAT3 信号通路有助于减轻急性胰腺炎炎症反应。例如,阻断 JAK2 信号传导产生免疫调节作用,以保持严重急性胰腺炎的胰腺稳态^[24]。大承气汤可通过抑制 JAK2-STAT3 信号通路缓解重症急性胰腺炎大鼠肠道损伤^[25]。大黄主要提取物大黄素可能通过干预 JAK2/STAT3 通路,降低血清炎症因子的表达,从而改善 SAP 大鼠模型胰腺组织损伤,发挥抗炎作用;在体外实验中,大黄素干预由雨蛙素诱导的 AR42J 细胞模型后得到的结论一致^[26-27]。石昊^[28]等发现隐丹参酮可以改善胰腺组织病理损伤,抑制炎症,降低 STAT3、p-STAT3、NF- κ B、p65 蛋白过度表达。故在 AP 防治方面,有必要通过干预 JAK2/STAT3 信号通路,减轻炎症,有效改善胰腺病理损伤,避免向 SAP 进展,降低死亡率。

目前,AR42J 是具有正常胰腺腺泡细胞特征的细胞系之一,已被用于研究胰腺外分泌细胞的生长、分泌和增殖等^[29],故本研究以胰腺腺泡细胞 AR42J 为实验对象,构建体外急性胰腺炎模型。研究表明,与对照组相比,模型组 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 表达增高,证明 AP 细胞模型构建成功;与模型组相比,柴黄清胰活血颗粒可以降低 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 表达,提示柴黄清胰活血颗粒可以减轻 AP 中的多种炎症因子表达水平,进而减轻

炎症反应对机体的损伤。与对照组相比,雨蛙素诱导的AP模型组JAK2、STAT3 mRNA和p-JAK2、p-STAT3蛋白表达水平上升,显示雨蛙素能激活此信号通路。应用柴黄清胰活血颗粒治疗干预后,JAK2 mRNA与STAT3 mRNA的基因表达与p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3蛋白相对表达水平明显降低,提示柴黄清胰活血颗粒可能通过抑制JAK2/STAT3信号通路,减轻JAK2/STAT3信号通路持续激活所引起的炎症级联反应。

4 结论

本研究结果表明,柴黄清胰活血颗粒可能通过调控JAK2/STAT3信号通路中关键分子表达,从而减轻AR42J细胞炎症反应,为柴黄清胰活血颗粒的临床应用及推广提供了科学依据。但鉴于中药复方作用靶点较为复杂,柴黄清胰活血颗粒对急性胰腺炎的作用机制还有待进一步研究与验证。

5 参考文献

[1] SZATMARY P, GRAMMATIKOPOULOS T, CAI W H, *et al.* Acute pancreatitis: diagnosis and treatment[J]. *Drugs*, 2022, 82(12): 1251-1276.

[2] BOXHOORN L, VOERMANS RP, BOUWENSE S A, *et al.* Acute pancreatitis[J]. *The Lancet*, 2020, 396(10252): 726-734.

[3] PETROV M S, YADAV D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 16(3): 175-184.

[4] LEPPÄNIEMI A, TOLONEN M, TARASCONI A, *et al.* 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis[J]. *World Journal of Emergency Surgery*, 2019, 14(1): 27.

[5] KRISHNA S G, KAMBOJ A K, HART PA, *et al.* The changing epidemiology of acute pancreatitis hospitalizations: a decade of trends and the impact of chronic pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2017, 46(4): 482-488.

[6] ZEREM E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(38): 13879-13892.

[7] ZHANG L L, WEI W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2020, 207: 107452.

[8] XIN P, XU X Y, DENG C J, *et al.* The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 80: 106210.

[9] 唐祖鑫,左雪虹,付娟,等.柴黄清胰活血颗粒对重症急性胰腺炎模型大鼠JAK2/STAT3信号通路的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(8): 1055-1062.

[10] 余正元,司晓明.微小RNA-141-3p靶向调控含CUE结构域蛋白2基因对雨蛙素诱导的大鼠胰腺腺泡细胞损伤的影响[J]. *安徽医药*, 2022, 26(4): 648-654.

[11] 张敏,颜琦,张金梅,等. NLRP3炎症小体在急性胰腺炎中的作用及中药干预研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2023, 39(6): 104-110.

[12] LIU XW, YUAN L, TANG YS, *et al.* Da-Cheng-Qi Decoction improves severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by interfering with intestinal lymphatic pathway and reducing HMGB1-induced inflammatory response in rats[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2023, 61(1): 144-154.

[13] 张宁,王玲玲,邓雍,等. 大黄通过改善线粒体自噬缓解急性胰腺炎大鼠内质网应激和脂质代谢障碍的机制[J]. *临床和实验医*

学杂志, 2021, 20(07):687-691.

[14] HU Q, YAO JQ, WU XJ, *et al.* Emodin attenuates severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by suppressing pancreatic exosome-mediated alveolar macrophage activation[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12(10): 3986-4003.

[15] WU X, YAO J, HU Q, *et al.* Emodin ameliorates acute pancreatitis-associated lung injury through inhibiting the alveolar macrophages pyroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 873053.

[16] JIANG N, LI ZX, LUO YL, *et al.* Emodin ameliorates acute pancreatitis-induced lung injury by suppressing NLRP3 inflammasome-mediated neutrophil recruitment[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 22(2): 857.

[17] CHEN WW, YUAN CC, LU YY, *et al.* Tanshinone IIA protects against acute pancreatitis in mice by inhibiting oxidative stress via the Nrf2/ROS pathway[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 2020: 1-12.

[18] FENG PP, XU YF, TONG BY, *et al.* Saikosaponin a attenuates hyperlipidemic pancreatitis in rats via the PPAR- γ /NF- κ B signaling pathway[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*: 2020, 19(2): 1203-12.

[19] 蒙诺,杨慧莹,陈金凤,等. 和厚朴酚减轻高甘油三酯血症急性胰腺炎大鼠模型的氧化应激: 基于激活SIRT3-MnSOD2通路[J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(03): 405-411.

[20] PU WL, BAI RY, ZHOU K, *et al.* Baicalein attenuates pancreatic inflammatory injury through regulating MAPK, STAT 3 and NF- κ B activation[J]. *International Immunopharmacology*, 2019, 72: 204-210.

[21] ZHEN J, CHEN W, LIU Y, *et al.* Baicalin protects against acute pancreatitis involving JNK signaling pathway via regulating miR-15a[J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2021, 49(1): 147-161.

[22] Longevity *Oxidative Medicine and Cellular. Retracted: hydrostatin-SN10 ameliorates pancreatitis-induced lung injury by affecting IL-6-induced JAK2/STAT3-associated inflammation and oxidative stress*[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021: 1-2.

[23] 沈银峰,金文银,张霞,等. JAK2-STAT3信号通路在重症急性胰腺炎大鼠肺组织中表达与外周炎症因子的相关性[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(26): 17-21.

[24] QIU ZL, XU F, WANG ZJ, *et al.* Blockade of JAK2 signaling produces immunomodulatory effect to preserve pancreatic homeostasis in severe acute pancreatitis[J]. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 2021, 28: 101133.

[25] JIN WY, SHEN YF. Da-Cheng-qi Decoction alleviates intestinal injury in rats with severe acute pancreatitis by inhibiting the JAK2-STAT3 signaling pathway[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2019: 3909468.

[26] YANG XF, GENG H, YOU LJ, *et al.* Rhein protects against severe acute pancreatitis In vitro and In vivo by regulating the JAK2/STAT3 pathway[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 778221.

[27] 杨小芳,宋雅楠,游丽娇,等. 基于JAK2/STAT3信号通路探讨大黄素保护AR42J胰腺腺泡细胞损伤的作用机制[J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(5): 81-86.

[28] 石昊,陈浩,谭鹏,等. 隐丹参酮缓解雨蛙素联合脂多糖诱导的小鼠重症急性胰腺炎的作用探讨[J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(1): 83-88.

[29] ZHOU ZH, CHEN Y, DONG WM, *et al.* Da Cheng qi decoction alleviates cerulein-stimulated AR42J pancreatic acinar cell injury via the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2021, 2021: 6657036.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2023-08-10,修回日期:2024-02-01)