

基于 SIRT1/FOXO1 通路探讨茶多酚对急性胰腺炎肺损伤大鼠的保护作用*

新汶矿业集团莱芜中心医院 解玉杰*, 济南 271103

摘要 目的:基于 SIRT1/FOXO1 通路探讨茶多酚(TP)对急性胰腺炎(AP)肺损伤大鼠的保护作用。方法:选取 60 只 SD 大鼠,随机分为假手术组、模型组、TP(100 mg/kg)组、SIRT1 抑制剂尼克酰胺(NA 组,100 mg/kg)组、TP + 尼克酰胺组(TP + NA 组,TP、NA 均为 100 mg/kg),每组 12 只。采用逆行胆胰管注射 5% 牛磺胆酸钠(1 mL/kg)建立 AP 肺损伤大鼠模型,给药 5 d 后处死大鼠,测量腹水量,肺组织干、湿质量,计算干湿重比值(W/D)。苏木精-伊红染色(HE)观察各组大鼠肺组织病理情况,进行 Holzbauer 评分。采用全自动血气分析仪检测血氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压(PaCO_2)、氧合指数(OI)等指标。用酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒检测大鼠血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6(IL-6)及淀粉酶水平,蛋白免疫印迹法检测 SIRT1、FOXO1 及 acely-FOXO1 蛋白表达。结果:与假手术组比较,模型组大鼠腹水量、肺组织 W/D、Holzbauer 评分、血 PaCO_2 、TNF- α 、IL-6、淀粉酶水平及 acely-FOXO1 蛋白表达显著升高, PaO_2 、OI 及 SIRT1 蛋白表达显著降低(均 $P < 0.05$)。与模型组比较,TP 组大鼠腹水量、肺组织 W/D、Holzbauer 评分、血 PaCO_2 、TNF- α 、IL-6、淀粉酶水平及 acely-FOXO1 蛋白表达降低, PaO_2 、OI 及 SIRT1 蛋白表达升高(均 $P < 0.05$),而 NA 组大鼠腹水量、肺组织 W/D、Holzbauer 评分、血 PaCO_2 、TNF- α 、IL-6、淀粉酶水平及 acely-FOXO1 蛋白表达升高, PaO_2 、OI、SIRT1 蛋白表达降低(均 $P < 0.05$)。与 TP + NA 组比较,NA 组大鼠腹水量、肺组织 W/D、Holzbauer 评分、血 PaCO_2 、TNF- α 、IL-6、淀粉酶水平及 acely-FOXO1 蛋白表达升高, PaO_2 、OI、SIRT1 蛋白表达降低(均 $P < 0.05$),而 TP 组大鼠腹水量、肺组织 W/D、Holzbauer 评分、血 PaCO_2 、TNF- α 、IL-6、淀粉酶水平及 acely-FOXO1 蛋白表达降低, PaO_2 、OI、SIRT1 蛋白表达升高(均 $P < 0.05$)。各组大鼠 FOXO1 蛋白表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:TP 可能通过上调 SIRT1/FOXO1 信号,改善 AP 肺损伤大鼠的肺组织损伤。

关键词 SIRT1/FOXO1 通路;急性胰腺炎;茶多酚;肺损伤;尼克酰胺

中图分类号 R657.5⁺1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200313

Protective effect of tea polyphenols on lung injury induced by acute pancreatitis in rats based on SIRT1/FOXO1 pathway XIE Yu-jie*. Laiwu Central Hospital of Xinwen Mining Group, Jinan 271103, China

Abstract Objective: To investigate the protective effect of tea polyphenols (TP) on lung injury induced by acute pancreatitis in rats based on SIRT1/FOXO1 pathway. Methods: Sixty SD rats were randomly divided into sham operation group, model group, TP group (100 mg/kg TP), SIRT1 inhibitor nicotinamide (NA group, 100 mg/kg nicotinamide) and TP + NA group (100 mg/kg of TP and NA respectively), with 12 rats in each group. The rat models of acute pancreatitis with lung injury was established by retrograde injection of 5% sodium taurocholate (1 mL/kg). The rats were killed 5 days after administration. The ascites volume, dry and wet masses of lung tissue were measured, and the ratio of dry to wet weight (W/D) was calculated. The hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes of lung in rats of each group. The Holzbauer score was recorded, and blood gas index [PaO_2 , PaCO_2 , oxygenation index (OI) = $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$] was detected by automatic blood gas analysis. The levels of serum TNF- α , IL-6 and amylase in rats were determined by ELISA kit. Western blotting was used to detect the expressions of SIRT1, FOXO1 and acely-FOXO1. Results: Compared with sham operation group, the ascites volume, W/D ratio, Holzbauer score, PaCO_2 , levels of TNF- α , IL-6 and amylase, acely-FOXO1 protein expression were significantly increased, and the expressions of PaO_2 , OI and SIRT1 decreased significantly in the model group (all $P < 0.05$). Compared with the model group, the ascites volume, W/D ratio, Holzbauer score, PaCO_2 ,

*基金项目:莱芜市科学技术项目资助[No:2013-3-334(1)-5]

山东省中医药科技发展计划项目(No:2019-0640)

*通信作者:解玉杰,E-mail:3525193849@qq.com

levels of TNF- α , IL-6 and amylase, acely-FOXO1 protein expression were significantly decreased, the expressions of PaO₂, OI and SIRT1 increased significantly in the TP group (all $P < 0.05$); but the ascites volume, W/D, Holzbauer score, PaCO₂, levels of TNF- α , IL-6 and amylase, acely-FOXO1 protein expression were significantly increased, and the expressions of PaO₂, OI and SIRT1 decreased significantly in the NA group ($P < 0.05$). Compared with TP + NA group, the ascites volume, W/D ratio, Holzbauer score, PaCO₂, levels of TNF- α , IL-6 and amylase, acely-FOXO1 protein expression were significantly increased, the expressions of PaO₂, OI and SIRT1 decreased significantly in NA group (all $P < 0.05$); but the ascites volume, W/D ratio, Holzbauer score, PaCO₂, levels of TNF- α , IL-6 and amylase, acely-FOXO1 protein expression were significantly decreased, and the expressions of PaO₂, OI and SIRT1 increased significantly in TP group (all $P < 0.05$). There was no significant change in FOXO1 protein expression in all groups ($P > 0.05$). Conclusion: TP can protect lung tissue of rats with acute pancreatitis and lung injury, possibly by up-regulating SIRT1/FOXO1 signal pathway.

Key words SIRT1/FOXO1 pathway; Acute pancreatitis; Tea polyphenols; Lung injury; Nicotinamide

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见急性病症,极易因严重炎症反应引起肺损伤,是导致重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者死亡的重要原因^[1,2]。茶多酚(teapolyphenols, TP)是茶叶中提取的多酚类物质活性成分,TP能通过下调 NF- κ B 和 AP-1 通路保护大鼠缺血再灌注损伤后的心肌细胞,降低炎症反应^[3,4]。SIRT1 可降低氧化应激与凋亡,上调脂肪细胞中的 SIRT1 表达,发挥抗炎作用^[5,6]。本研究探讨 TP 对 AP 肺损伤大鼠肺组织保护作用及对肺组织中 SIRT1/FOXO1 信号的调节作用,报道如下。

材料与方法

实验动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 60 只,体重 180 ~ 220 g,购自上海斯莱克实验动物有限公司,采取昼夜交替、自然光照下饲养,恒温 25℃,相对湿度为 50%,噪音 < 60 dB,期间定时对鼠笼进行清理,大鼠自由饮水、摄食,保持饲养环境清洁,保持通风换气 8 ~ 12 次/h,氨浓度 ≤ 20 ppm,气流速度为 10 ~ 25 cm/s。

主要试剂与仪器 TP(CAS:84650-60-2, 97%)购自上海远慕生物科技有限公司;牛磺胆酸钠(BCBF3394V)购自美国 Sigma 公司;淀粉酶 ELISA 试剂盒购自上海纪宁生物有限公司;acely-FOXO1 一抗(YP49437)购自上海亚培生物科技有限公司;尼克酰胺(ab120864)、血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α , ab100785)、白介素 6(IL-6, ab100772) ELISA 试剂盒、兔源 GAPDH 一抗(ab181602)、SIRT1(EPR18239)一抗、FOXO1(ab39670)一抗、羊抗兔二抗(ab150077),均为美国 Abcam 公司产品;SDS-PAGE 凝胶制备试剂盒、TBST 缓冲液、HE 染色试剂盒(C0105)、RIPA 裂解液(P0013K)、BCA 试剂盒(P0011)等,均为上

海碧云天公司产品。Elx800 酶标仪、蛋白电泳仪、转膜仪,均为 Bio-Rad 公司产品;全自动血气分析检测仪、低温离心机,均为德国 MICROM 公司产品;CO₂ 培养箱、制冰机、精密电子秤,均为日本 sanyo 公司产品等。

方法

1. 制模及分组:参照文献的方法^[7],用生理盐水配制 5% 的牛磺胆酸钠溶液备用,大鼠禁食不禁水 24 h,腹腔注射 2% 戊巴比妥钠(3 mL/kg)麻醉后固定于鼠板,消毒、铺巾。在腹正中切口,分离十二指肠,并将其提出体外,于胰胆管汇入十二指肠系膜乳头开口下缘肠壁处无血管区穿刺置入 1 个 5 cm 硬膜外导管,向开口方向缓慢推进 5 cm,将胰胆管下段和导管缝扎在一起。在导管末端连接输液转换器,泵入 5% 牛磺胆酸钠溶液,剂量为 1 mL/kg,流速为 0.2 mL/min,结束后去除缝扎线,退出导管,缝合穿刺孔,复位十二指肠,逐层关腹。假手术组仅翻动十二指肠,胰腺后关腹。2 d 后观察大鼠,若其食欲减退、饮水增多、毛色变暗、背部弓起、耳缘静脉变粗突起等症状,同时呼吸急促,肺部听诊出现湿啰音,则表示造模成功。共造模 48 只,分为模型组、TP(100 mg/kg)组、SIRT1 抑制剂尼克酰胺(NA 组,100 mg/kg)组、TP + NA 组(TP、NA 均为 100 mg/kg),每组 12 只。假手术组 12 只。参照文献,分别以生理盐水配制浓度为 10 mg/mL TP^[8]、NA^[9]的溶液,TP + NA 混合溶液(TP、NA 均为 10 mg/mL),用药组均以 10 mL/(kg · d)灌胃,模型组和对照组以等剂量的生理盐水灌胃,持续 5 d。

2. 标本采集及 HE 染色:各组大鼠给药结束 24 h 后,采集尾静脉血 1.5 mL,腹腔注射 2% 戊巴比妥钠麻醉后,抽取腹水,采集腹主动脉血 3 mL,处死后解剖分离肺组织,右肺称重计算肺组织干湿重比

值(湿重/干重:W/D),左肺剪取约0.5 g肺组织储存于-80℃中备用。其它以生理盐水漂洗干净,滤纸吸干切为约1.5 cm²的小块,4%多聚甲醛固定后,脱水、透明、石蜡包埋,使用切片机切片后再脱蜡,以高浓度到低浓度酒精分别浸泡,置于蒸馏水中参照HE染色试剂盒的说明进行染色,然后漂洗、脱水、透明,铺展于载玻片上,使用盖玻片封片后在光学显微镜下观察。

3. 肺组织 Holfbauer 病理评分:镜下观察 HE 染色的大鼠肺组织病理情况,根据肺组织出现水肿、出血、炎症浸润等病理改变的百分比,进行 Holfbauer 病理评分^[10],见表1。

表1 Holfbauer 病理评分标准 (分)

镜下观察情况	评分
正常肺组织	0
25%视野出现水肿、出血、炎症浸润等病理改变	1
50%视野出现水肿、出血、炎症浸润等病理改变	2
75%视野出现水肿、出血、炎症浸润等病理改变	3
全部视野出现水肿、出血、炎症浸润等病理改变	4

4. 腹水量、肺组织 W/D 测定:抽取大鼠腹水,使用量筒测定体积;刚取出的肺组织在电子天平中称重,得到肺组织湿重,然后将其放在60℃恒温箱内,不断烘烤、称重,直至质量不再变化,得到肺组织干重,计算肺组织 W/D。

5. 动脉血气指标测定:采用全自动血气分析仪检测大鼠腹主动脉血氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂),计算氧合指数(oxygenation index, OI),OI = PaO₂/FiO₂,FiO₂为吸氧浓度,本实验大鼠吸入空气,吸氧浓度为21%,FiO₂为0.21。

6. 血清 TNF-α、IL-6 及淀粉酶水平测定:采集大鼠尾静脉血1.5 mL,静置20 min,以3 000 r/min离心15 min后取上清,按照ELISA试剂盒的说明书步骤测定血清 TNF-α、IL-6 及淀粉酶水平。

7. 肺组织中 SIRT1、acely-FOXO1 蛋白表达的检测:取 HE 染色中冻存的肺组织剪碎,加入1 mL 蛋白裂解液(添加蛋白酶抑制剂),冰浴中以匀浆机匀浆得到匀浆液,4℃下以3 000 r/min离心20 min后取上清,参照二喹啉甲酸(bicinchoninic acid, BCA)试剂盒说明测定蛋白浓度,各组蛋白浓度调整相同,变性后煮沸5 min,取20 μL 蛋白使用电泳仪进行 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE),转移蛋白至聚偏二氟乙烯膜(polyvinylidene fluoride, PVDF)上,室温下以5%的脱脂奶粉封闭1.5 h,分别加入 GAPDH、SIRT1、

FOXO1、acely-FOXO1 一抗4℃孵育过夜, TBST 溶液漂洗3次,室温孵育羊抗兔二抗2 h,吐温-20-三羟甲基氨基甲烷盐缓冲液(tris-buffered saline with Tween-20, TBST)漂洗3次后化学发光法显色,在凝胶成像仪中观察并分析蛋白的相对表达量。

统计学处理 采用 SPSS 24.0 统计学软件,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

肺组织病理改变及 Holfbauer 评分 与假手术组比较,模型组大鼠肺组织肺泡壁变厚、间隔变宽,肺间质充血、水肿并伴随炎性细胞浸润等病理改变, Holfbauer 评分显著升高($P < 0.05$)。与模型组比较,TP 组大鼠肺组织上述病理改变明显改善, Holfbauer 评分显著降低,NA 组大鼠肺组织上述病理改变加重, Holfbauer 评分升高(均 $P < 0.05$)。与 TP + NA 组比较,NA 组大鼠肺组织上述病理改变加重, Holfbauer 评分升高,TP 组大鼠肺组织上述病理改变改善, Holfbauer 评分降低(均 $P < 0.05$),见图1、表2。

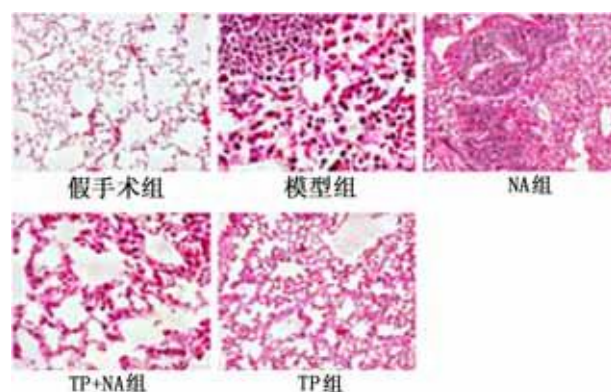


图1 肺组织病理改变(HE ×100)

表2 5组大鼠肺组织 Holfbauer 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	只	Holfbauer 评分
假手术组	12	0.26 ± 0.03
模型组	12	3.42 ± 0.63 [*]
NA 组	12	3.89 ± 0.76 ^{*#Δ}
TP + NA 组	12	2.69 ± 0.46 [*]
TP 组	12	1.31 ± 0.31 ^{#Δ}

注:与假手术组比较,^{*} $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$;与 TP + NA 组比较,^Δ $P < 0.05$

腹水量及肺组织 W/D 与假手术组比较,模型组大鼠腹水量、肺组织 W/D 显著升高(均 $P < 0.05$)。与模型组比较,TP 组大鼠腹水量、肺组织 W/D 显著降低,而 NA 组升高(均 $P < 0.05$)。与 TP + NA 组比较,NA 组大鼠腹水量、肺组织 W/D 升

高,而 TP 组降低(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 3 5 组大鼠腹水量及肺组织 W/D 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	只	腹水量(mL)	肺组织 W/D
假手术组	12	0.46 ± 0.09	4.26 ± 0.83
模型组	12	10.42 ± 2.03 *	6.32 ± 1.01 *
NA 组	12	12.89 ± 2.76 *# Δ	7.69 ± 1.26 *# Δ
TP + NA 组	12	9.95 ± 1.02 *	5.89 ± 0.96 *
TP 组	12	5.31 ± 0.91 # Δ	4.91 ± 0.72 # Δ

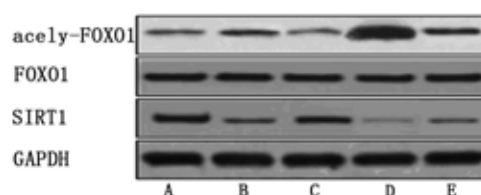
注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$;与 TP + NA 组比较, $\Delta P < 0.05$

动脉血气指标 与假手术组比较,模型组大鼠血 PaCO₂ 显著升高,PaO₂、OI 显著降低(均 $P < 0.05$)。与模型组比较,TP 组血 PaCO₂ 显著降低,PaO₂、OI 显著升高(均 $P < 0.05$),NA 组大鼠血 PaCO₂ 升高,PaO₂、OI 降低(均 $P < 0.05$)。与 TP + NA 组比较,NA 组大鼠血 PaCO₂ 升高,PaO₂、OI 降低(均 $P < 0.05$),而 TP 组大鼠血 PaCO₂ 显著降低,PaO₂、OI 显著升高(均 $P < 0.05$),见表 4。

血清 IL-6、TNF- α 及淀粉酶水平 与假手术组比较,模型组大鼠血清 IL-6、TNF- α 及淀粉酶水平显著升高(均 $P < 0.05$)。与模型组比较,TP 组大鼠血清 IL-6、TNF- α 及淀粉酶水平显著降低,而 NA 组升高(均 $P < 0.05$)。与 TP + NA 组比较,NA 组大鼠血清 IL-6、TNF- α 及淀粉酶水平升高,而 TP 组降低(均 $P < 0.05$),见表 5。

肺组织中 SIRT1、FOXO1、acely-FOXO1 蛋白表达 与假手术组比较,模型组大鼠肺组织中 SIRT1 蛋白表达降低,acely-FOXO1 蛋白表达升高(均 $P < 0.05$)。与模型组比较,TP 组大鼠肺组织中 SIRT1

蛋白表达升高,acely-FOXO1 蛋白表达降低(均 $P < 0.05$),而 NA 组大鼠肺组织中 SIRT1 蛋白表达降低,acely-FOXO1 蛋白表达升高(均 $P < 0.05$)。与 TP + NA 组比较,NA 组大鼠肺组织中 SIRT1 蛋白表达降低,acely-FOXO1 蛋白表达升高(均 $P < 0.05$),而 TP 组大鼠肺组织中 SIRT1 蛋白表达升高($P < 0.05$),acely-FOXO1 蛋白表达降低(均 $P < 0.05$)。各组大鼠 FOXO1 蛋白表达差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见图 2、表 6。



注:A 假手术组,B 模型组,C TP 组,D NA 组,E TP + NA 组

图 2 SIRT1、FOXO1、acely-FOXO1 蛋白表达

讨 论

急性肺损伤是 SAP 最早出现也是最常见的胰外损伤,是导致 SAP 患者死亡的重要原因^[11,12]。研究发现 TP 可以通过抑制 NF- κ B 的表达,减少一氧化碳的产生来提高内皮细胞抗氧化酶的活性,进而减轻甲醛所致的氧化损伤。TP 可以下调 COX-2 炎症通路起到抗炎作用,进而抑制炎症对肺组织的致癌作用^[13]。本研究显示,与假手术组比较,模型组大鼠腹水量、肺组织 W/D、Holfbauer 评分、血 PaCO₂、TNF- α 、IL-6 及淀粉酶水平显著升高,PaO₂、OI 显著降低,说明 SAP 大鼠肺部发生严重炎症反

表 4 5 组大鼠动脉血气指标比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	只	PaO ₂	PaCO ₂	OI
假手术组	12	95.46 ± 6.09	32.46 ± 1.39	454.57 ± 18.83
模型组	12	56.42 ± 3.03 *	58.42 ± 2.13 *	268.67 ± 10.01 *
NA 组	12	47.89 ± 2.56 *# Δ	62.89 ± 2.56 *# Δ	228.05 ± 9.26 *# Δ
TP + NA 组	12	59.03 ± 3.02 *	49.95 ± 2.02 *	281.10 ± 9.96 *
TP 组	12	81.31 ± 5.91 # Δ	35.91 ± 1.31 # Δ	387.20 ± 10.72 # Δ

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$;与 TP + NA 组比较, $\Delta P < 0.05$

表 5 5 组大鼠血清 IL-6、TNF- α 及淀粉酶水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	只	IL-6 (ng/mL)	TNF- α (ng/mL)	淀粉酶 (IU/mL)
假手术组	12	0.39 ± 0.06	0.91 ± 0.09	154.32 ± 8.83
模型组	12	1.02 ± 0.13 *	1.42 ± 0.13 *	668.67 ± 13.01 *
NA 组	12	1.59 ± 0.16 *# Δ	1.85 ± 0.16 *# Δ	789.05 ± 15.26 *# Δ
TP + NA 组	12	1.08 ± 0.14 *	1.45 ± 0.12 *	681.10 ± 10.96 *
TP 组	12	0.61 ± 0.08 # Δ	1.12 ± 0.10 # Δ	287.20 ± 9.72 # Δ

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$;与 TP + NA 组比较, $\Delta P < 0.05$

表 6 5 组大鼠肺组织中 SIRT1、FOXO1、acely-FOXO1 蛋白表达

(x̄ ± s)

组别	只	SIRT1/GAPDH	FOXO1/GAPDH	acely-FOXO1/GAPDH
假手术组	12	0.59 ± 0.06	0.81 ± 0.09	0.32 ± 0.03
模型组	12	0.25 ± 0.02 *	0.82 ± 0.10	0.57 ± 0.04 *
TP 组	12	0.48 ± 0.05 ^{#△}	0.79 ± 0.08	0.35 ± 0.04 ^{#△}
NA 组	12	0.08 ± 0.01 ^{*#△}	0.80 ± 0.11	1.10 ± 0.11 ^{*#△}
TP + NA 组	12	0.27 ± 0.03 *	0.81 ± 0.10	0.56 ± 0.07 *

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$;与 TP + NA 组比较,[△] $P < 0.05$

应,出现水肿、出血、炎性细胞浸润等病理表现,肺功能受损,提示造模成功。与模型组比较,TP 组大鼠腹水量、肺组织 W/D、Hofbauer 评分、血 PaCO₂、TNF-α、IL-6 及淀粉酶水平显著降低,PaO₂、OI 显著升高,表明 TP 可减轻 SAP 大鼠炎症反应,缓解肺部损伤,改善大鼠肺功能,对 AP 肺损伤大鼠具有保护作用。

SIRT1 蛋白在机体内广泛表达,参与多种疾病的病理发展过程,可调控机体的炎症反应及氧化应激水平^[14]。研究发现,慢性阻塞性肺疾病患者血清中 SIRT1 水平与氧化应激反应有关,SIRT1 水平越低,则患者氧化应激反应越重,肺功能更差。另外 TP 可以通过上调 B 淋巴细胞中 SIRT1 蛋白表达来调节 p65 的去乙酰水平,进而发挥抗炎作用。姜黄素可通过激活小鼠 SIRT1/FOXO1 信号降低脑组织氧化应激与凋亡,最终减轻小鼠脑缺血再灌注损伤^[6]。上述研究提示 SIRT1/FOXO1 信号可能是 TP 对 AP 肺损伤大鼠发挥保护作用的靶点。

总之,TP 可能通过下调 SIRT1/FOXO1 信号,改善 AP 大鼠的肺功能,但抑制 SIRT1/FOXO1 信号只是其发挥保护作用的药理机制之一,要完全探讨清楚其作用机制,还需进一步的深入研究。

参考文献

- Cao JQ, Tang LJ. Research progress of systemic inflammatory response syndrome in acute pancreatitis-associated lung injury[J]. Chin J Digest Surg, 2015, 14(11): 975-979.
- 王静, 黄忠, 魏尉, 等. HMGB1 在重症急性胰腺炎大鼠肺损伤中的表达及乌司他丁的干预效应[J]. 西部医学, 2018, 3(2): 174-177.
- Dong HJ, Li J, Zhan H, et al. Tea polyphenols promote cardiac function and energy metabolism in ex vivo rat heart with ischemic/reperfusion injury and inhibit calcium inward current in cultured rat cardiac myocytes [J]. J South Med Univ, 2016, 36(5): 604-608.

- Yangi B, Cengiz Ustuner M, Dincer M, et al. Propolis Protects Endotoxin Induced Acute Lung and Liver Inflammation Through Attenuating Inflammatory Responses and Oxidative Stress[J]. J Med Food, 2018, 21(11): 1096-1105.
- Lee SI, Min KS, Bae WJ, et al. Role of SIRT1 in heat stress- and lipopolysaccharide-induced immune and defense gene expression in human dental pulp cells. [J]. J Endod, 2011, 37(11): 1525-1530.
- 檀昕, 程安玮, 孙金月, 等. 茶多酚和槲皮素对炎症脂肪细胞信号通路和炎症因子的影响[J]. 中国农学通报, 2018, 34(5): 25-30.
- Li T, Liu Y, Li R, et al. Alleviative effect of liposomal clodronate against lung injury in rats with severe acute pancreatitis and its relations with Akt and MAPK (ERK1 /2) pathways [J]. Chin J GenSurg, 2016, 25(3): 350-356.
- Roy P, Nigam N, Singh M, et al. Tea polyphenols inhibit cyclooxygenase-2 expression and block activation of nuclear factor-kappa B and Akt in diethylnitrosoamine induced lung tumors in Swiss mice [J]. Invest New Drugs, 2010, 28(4): 466-471.
- Bitterman KJ, Anderson RM, Cohen HY, et al. Inhibition of silencing and accelerated aging by nicotinamide, a putative negative regulator of yeast sir2 and human SIRT1[J]. J Biol Chem, 2002, 277(47): 45099-45107.
- Bukowczan J, Warzecha Z, Ceranowicz P, et al. Pretreatment with obestatin reduces the severity of ischemia/reperfusion-induced acute pancreatitis in rats[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 760(5): 113-121.
- 罗亚军, 刘音, 薛晓艳. 高容量血液滤过对重症胰腺炎并发急性肺损伤患者肺功能及肾功能的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(8): 23-28.
- Guo WW, Wang WF, Chen XW, et al. Pathological changes of intrahepatic bile duct tissue and apoptosis of bile duct cells in rats with severe acute pancreatitis [J]. Guangdong Med J, 2016, 37(23): 3502-3506.
- Lu QY, Jin Y, Mao JT, et al. Green tea inhibits cyclooxygenase-2 in non-small cell lung cancer cells through the induction of Annexin-I [J]. Biochem Bioph Res Co, 2012, 427(4): 725-730.
- Curjuric I, Imboden M, Bridevaux PO, et al. Common SIRT1 variants modify the effect of abdominal adipose tissue on aging-related lung function decline[J]. Age (Dordr), 2016, 38(3): 52.

(2019-03-20 收稿 2019-09-09 修回)