

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.12.001

文章编号: 1005-8982 (2023) 12-0001-05

急性胰腺炎专题·论著

吡非尼酮对急性胰腺炎大鼠胰腺损伤 及TLR4/MYD88信号通路的影响*

黄丽¹, 刘静²

(1. 成都大学附属医院 消化内科, 四川 成都 610081; 2. 遂宁市中心医院 胃肠外科, 四川 遂宁 629099)

摘要: 目的 探讨吡非尼酮(PFD)对急性胰腺炎(AP)大鼠胰腺损伤的影响及其作用机制。**方法** 将32只SPF级SD雄性大鼠随机分为对照组、AP组及PFD低、高剂量组, 每组8只。AP组及PFD低、高剂量组均成功复制AP模型, PFD低、高剂量组分别给予PFD 50和150 mg/(kg·d)灌胃治疗24 h, AP组、对照组大鼠则灌胃等量0.5%羧甲基纤维素钠。干预完成后, 测定各组大鼠腹水量、血清淀粉酶(AMY)、血清炎症因子水平, 观察各组大鼠胰腺组织病理变化并进行病理评分, 比较各组大鼠胰腺组织Toll样受体4/髓样细胞分化蛋白88(TLR4/MYD88)通路蛋白的表达。**结果** 与对照组比较, AP组大鼠腹水量增加($P < 0.05$), 血清AMY、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平、病理评分、Toll样受体4 (TLR4)和MYD88蛋白相对表达量表达升高($P < 0.05$); 与AP组比较, PFD低、高剂量组腹水量减少($P < 0.05$), 血清AMY、IL-6、TNF- α 水平、病理评分、TLR4和MYD88蛋白相对表达量降低($P < 0.05$); 与PFD低剂量组比较, 高剂量组腹水量减少($P < 0.05$), 血清AMY、IL-6、TNF- α 水平、病理评分、TLR4和MYD88蛋白相对表达量降低($P < 0.05$)。**结论** PFD对AP大鼠胰腺损伤具有保护作用, 其作用机制可能与抑制TLR4/MYD88信号通路活化有关。

关键词: 急性胰腺炎; 吡非尼酮; 胰腺损伤; Toll样受体4/髓样细胞分化蛋白88通路; 大鼠

中图分类号: R576

文献标识码: A

Effects of pirfenidone on pancreatic injury and TLR4/MYD88 signaling pathway in rats with acute pancreatitis*

Huang Li¹, Liu Jing²

(1. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu, Sichuan 610081, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629099, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of pirfenidone (PFD) on pancreatic injury in rats with acute pancreatitis (AP) and its mechanism of action. **Methods** Thirty-two SPF male SD rats were randomly divided into control group, AP group and low- and high-dose PFD groups, with 8 rats in each group. AP models were successfully established in the AP group, and low- and high-dose PFD groups. Rats in the low- and high-dose groups were intragastrically administrated with PFD at doses of 50 mg/(kg·d) and 150 mg/(kg·d) for 24 hours, respectively, while those in the AP group and the control group were given the same amount of 0.5% sodium carboxymethyl cellulose. After the intervention, the volume of ascites and serum levels of amylase (AMY) and inflammatory factors were measured, and the histopathological changes of the pancreatic tissues were observed and scored in each group.

收稿日期: 2022-12-07

* 基金项目: 四川省科技计划项目(No: 2020YFS0490)

[通信作者] 刘静, E-mail: lj84414@126.com; Tel: 18728586384

Besides, the expressions of proteins associated with the Toll-like receptor 4/myeloid differentiation 88 (TLR4/MYD88) pathway in the pancreatic tissues of rats in each group were also compared. **Results** The volume of ascites, serum levels of AMY, IL-6 and TNF- α , the histopathological scores of the pancreatic tissues, and the protein expressions of TLR4 and MYD88 in the AP group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), while they were lower in the low- and high-dose PFD groups than those in the AP group ($P < 0.05$) and were even lower in the high-dose PFD group than those in the low-dose PFD group ($P < 0.05$). **Conclusions** PFD has a protective effect on pancreatic injury in rats with AP, and its mechanism may be related to the inhibition of TLR4/MYD88 signaling pathway activation.

Keywords: acute pancreatitis; pirfenidone; pancreatic injury; Toll-like receptor 4/myeloid differentiation 88 pathway; rat

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是一种炎症反应性疾病, 是胰酶在胰腺内被激活引起胰腺组织自身消化、水肿及胰腺外脏器官损伤、出血甚至坏死, 以急性腹痛、恶心、发热、休克等全身并发症为主要临床特征, 其发病率及病死率逐年上升^[1-2]。目前, 临床仍缺乏特异性治疗方法。吡非尼酮 (Pirfenidone, PFD) 是一类吡啶类的小分子物质, 具有抗炎、抗氧化作用^[3]。史晓贤等^[4]研究显示, PFD 能减轻 AP 症状, 改善胰腺损伤, 但作用机制仍不清楚。Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 是分布于炎症细胞表面, 识别病原分子的受体超家族成员之一。有研究显示, TLR4 在脂多糖等刺激下激活下游髓样细胞分化蛋白 88 (myeloid differentiation factor 88, MYD88) 通路, 诱导炎症反应发生^[5-6]。黄则华等^[7]研究显示, 促进 TLR4/MYD88 通路活化可以促进急性坏死性胰腺炎大鼠全身炎症反应, 加重胰腺损伤。目前, PFD 对 AP 胰腺损伤的保护作用是否与调控 TLR4/MYD88 通路有关尚未见报道。因此本研究基于 TLR4/MYD88 通路探讨 PFD 对胰腺的保护作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物

32 只 SPF 级、雄性 SD 大鼠, 16 周, 体重 189 ~ 238 g, 平均 (209 ± 18) g, 由北京唯尚立德生物科技有限公司提供。实验动物生产许可证号: SCXK (京) 2016-0009, 实验动物使用许可证号: SYXK (京) 2021-0056。

1.2 主要试剂及仪器

1.2.1 主要试剂 牛磺胆酸钠 (CAS 号: 145-42-6, 货号: PC1981, 北京普非生物科技有限公司), PFD 胶囊 (国药准字: H20133376, 规格: 100 mg, 北京康蒂

尼药业有限公司), 羧甲基纤维素钠 (CAS 号: 9004-32-4, 货号: 9004-32-4, 上海广锐生物科技有限公司), 血清淀粉酶 (Amylase, AMY)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒 (AMY 货号: HB-PD6846S, IL-6 货号: IB-E19707, TNF- α 货号: IB-E14305, 上海化邦生物科技有限公司), TLR4、MYD88 单克隆抗体及二抗 (TLR4 货号: ZY-753Ra21, MYD88 货号: ZY91897, 上海泽叶生物科技有限公司), 苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin staining, HE) 染色试剂盒 (上海沪震实业有限公司)。

1.2.2 主要仪器 离心机 (型号: CR22N, 日本 Eppendorf 公司), 电子天平 (型号: Quintix, 德国赛多利斯公司), 全自动生化分析仪 (型号: Selectra E, 上海玉研科学仪器有限公司), 电泳仪 (型号: SE250, 瑞典 Cytiva 公司)。

1.3 动物分组及 AP 模型复制

术前禁食、不禁水 12 h, 所有大鼠随机分为对照组、AP 组及 PFD 低、高剂量组, 各 8 只。除对照外, 所有大鼠按 60 mg/kg 腹腔注射 2% 戊巴比妥钠麻醉, 腹部剪毛、备皮, 取腹部中心长约 2 cm 切口, 同时于乳头附近十二指肠处刺一小孔 (5 F 皮试针), 用另一皮试针置入并于胰胆管内对侧的十二指肠壁逆行刺入, 于胆胰管约 1 cm 处置入留置针, 连接注射装置。采用血管夹阻断胆胰管及肝门部胆管, 以 0.05 mL/min 的速度注入 5% 牛磺胆酸钠 1 mL/kg。注射完毕, 观察 5 ~ 10 min 见胰腺组织充血水肿、点片状充血, 即为 AP 大鼠模型复制成功。然后撤去血管夹、拔管, 无损伤线荷包缝扎肠壁穿刺孔, 逐层关腹。对照组开腹、置管同上, 改为注入等量生理盐水。

PFD 低、高剂量组大鼠模型复制成功后分别立

即给予 PFD 胶囊 50 和 150 mg/(kg·d)^[8](0.5% 羧甲基纤维素钠溶解,现用现配)灌胃治疗 24 h, AP 组、对照组大鼠则灌胃等量 0.5% 羧甲基纤维素钠。

1.4 标本采集

药物干预结束后 12 h, 各组大鼠消毒、麻醉后进腹, 取棉球将腹腔内腹水吸取干净, 采集大鼠 3 mL 腹主动脉血, 低温环境下 3 000 r/min 离心 10 min, 离心半径 8 cm, 取血清置于 -80 °C 条件下备用。处死所有大鼠, 取胰腺组织, 部分置于 4% 多聚甲醛中固定, 用于 HE 染色, 观察组织病理变化; 剩余胰腺组织置于液氮中保存, 用于检测蛋白的表达。

1.5 腹水量测定

用电子天平称重吸腹水前后的棉球, 分别作为干重和湿重, 计算腹水量(mg)=湿重-干重。

1.6 ELISA 法测定检测大鼠血清 AMY、IL-6 及 TNF- α 水平

从 -80 °C 冰箱中取出血清样本, 解冻后用全自动生化分析仪检测血清 AMY、IL-6、TNF- α 水平, 具体操作步骤参照 ELISA 试剂盒说明书。

1.7 HE 染色观察大鼠胰腺组织病理变化

取固定的胰腺组织, 乙醇梯度脱水、二甲苯进行透明、石蜡包埋, 并进行连续切片(厚 5 μ m), 自来水冲洗, 苏木精染色 5 min, 自来水冲洗, 1% 盐酸酒精分化, 1% NaHCO₃ 漂洗, 伊红染液染色 2 min, 常规脱水、透明, 中性树脂封片, 显微镜下观察^[9]。进行 HE 染色、封片。改良 Rongione 评分标准: ①水肿无、局限在小叶间、弥散在小叶间、腺泡张力高形成广泛分隔小叶、全部小叶分隔分别为 0、1、2、3、4 分; ②炎症无、围绕腺管周围、浸润实质面积 < 50%、浸润实质面积为 50% ~ 75%、浸润实质面积 > 75% 分别为 0、1、2、3、4 分; ③出血无、实质出血面积 < 25%、实质出血面积 25% ~ 50%、实质出血面积 > 50% ~ 70%、实质出血面积 > 70% 分别为 0、1、2、3、4 分; ④坏死无、导管周围实质破坏、局限性实质坏死面积 < 20%、弥散性小叶丧失 20% ~ 50%、严重小叶丧失 > 50% 分别为 0、1、2、3、4 分; ⑤空泡无、胞质空泡/腺泡细胞 < 20%、胞质空泡/腺泡细胞 20% ~ 50%、胞质空泡/腺泡细胞 > 50% ~ 70%、胞质空泡/腺泡细胞 > 70% 分别为 0、1、2、3、4 分。总病理评分为 5 项之和, 总分 0 ~ 20 分。由 2 位医师共同观察胰腺组织病理学变化后, 进行评分。

1.8 Western blotting 检测大鼠胰腺组织 TLR4/MYD88 通路蛋白的表达

取液氮保存的胰腺组织, 剪碎后加入适量缓冲液, 研磨制备匀浆, 以 RIPA 液冰上裂解胰腺细胞, 10 000 r/min 离心 10 min, 离心半径 8 cm, 取上清液, 测定蛋白总量, 加入样缓冲液 20 μ g 混匀进行电泳, 转膜完成后加入 5% 脱脂奶粉, 封闭 2 h 后 TBST 清洗, 分别加入相应蛋白的一抗(1:100), 山羊抗兔二抗(1:5 000), 经显影、定影、成像后计算目的蛋白相对表达量。

1.9 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用方差分析, 两两比较用 SNK-*q* 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组大鼠腹水量、AMY 水平比较

对照组、AP 组及 PFD 低、高剂量组大鼠腹水量、AMY 水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义(P < 0.05)。与对照组比较, AP 组及 PFD 低、高剂量组腹水量增加, 血清 AMY 水平升高(P < 0.05); 与 AP 组比较, PFD 低、高剂量组腹水量减少, 血清 AMY 水平降低(P < 0.05); 与 PFD 低剂量组比较, PFD 高剂量组腹水量减少, 血清 AMY 水平降低(P < 0.05)。见表 1。

表 1 4 组大鼠腹水量、AMY 水平比较 (n=8, $\bar{x} \pm s$)

组别	腹水量/mg	AMY/(u/L)
对照组	0.65 \pm 0.09	1 391.22 \pm 208.12
AP 组	9.77 \pm 1.47 ^①	5 658.78 \pm 845.06 ^①
PFD 低剂量组	6.63 \pm 1.05 ^{①②}	4 312.78 \pm 632.15 ^{①②}
PFD 高剂量组	3.50 \pm 0.52 ^{①②③}	2 050.12 \pm 307.18 ^{①②③}
F 值	140.058	100.442
P 值	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, P < 0.05; ②与 AP 组比较, P < 0.05; ③与 PFD 低剂量组比较, P < 0.05。

2.2 4 组大鼠血清炎症因子水平比较

对照组、AP 组、PFD 低、高剂量组大鼠血清 IL-6、TNF- α 水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义(P < 0.05)。与对照组比较, AP 组及 PFD 低、高剂量组血清 IL-6、TNF- α 水平升高(P < 0.05); 与 AP 组比较, PFD 低、高剂量组血清 IL-6、TNF- α 水平降低(P <

0.05);与 PFD 低剂量组比较,PFD 高剂量组血清 IL-6、TNF- α 水平降低($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 4 组大鼠血清炎症因子水平比较 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-6/(pg/mL)	TNF- α /(ng/L)
对照组	98.96 \pm 14.83	173.01 \pm 15.95
AP 组	178.67 \pm 26.81 ^①	458.79 \pm 38.77 ^①
PFD 低剂量组	135.72 \pm 20.36 ^{①②}	287.66 \pm 25.69 ^{①②}
PFD 高剂量组	111.02 \pm 16.53 ^{①②③}	213.05 \pm 31.96 ^{①②③}
F 值	24.399	148.618
P 值	0.000	0.000

注:①与对照组比较, $P < 0.05$;②与 AP 组比较, $P < 0.05$;③与 PFD 低剂量组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 4 组大鼠胰腺组织病理变化

对照组大鼠胰腺组织正常,未观察到组织出血、水肿及炎症细胞浸润;AP 组大鼠胰腺组织观察到明显的水肿、大量炎症细胞浸润,可见腺泡细胞出现坏死;PFD 低剂量组水肿部分减轻,仍可见部分腺泡细胞出现坏死,以及部分炎症细胞浸润;高剂量组胰腺病理组织损伤较较低剂量组减轻。见图 1。

对照组、AP 组、PFD 低、高剂量组病理评分分别为(1.43 \pm 0.30)、(12.77 \pm 1.90)、(8.59 \pm 1.23)、(5.33 \pm 0.79)分,经方差分析,差异有统计学意义($F = 127.246, P = 0.000$)。与对照组比较,AP 组及 PFD 低、高剂量组大鼠病理评分升高($P < 0.05$);与 AP 组比较,PFD 低、高剂量组大鼠病理评分降低($P < 0.05$);与 PFD 低剂量组比较,PFD 高剂量组大鼠病理评分降低($P < 0.05$)。

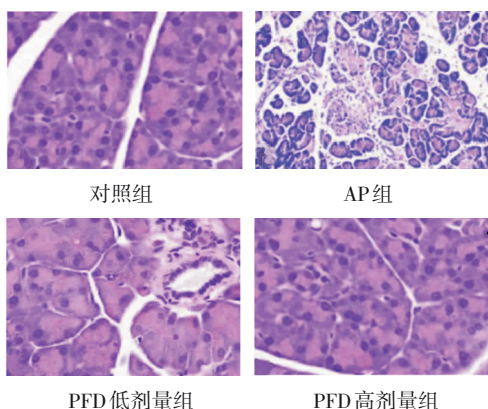


图 1 4 组大鼠胰腺组织病理变化 (HE 染色 $\times 200$)

2.4 4 组大鼠 TLR4、MYD88 蛋白相对表达量比较

对照组、AP 组、PFD 低、高剂量组大鼠 TLR4、MYD88 蛋白相对表达量比较,经方差分析,差异有

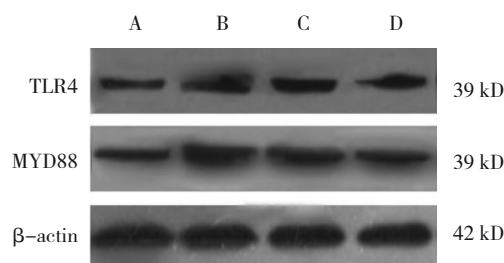
统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较,AP 组及 PFD 低、高剂量组 TLR4、MYD88 蛋白相对表达量升高($P < 0.05$);与 AP 组比较,PFD 低、高剂量组 TLR4、MYD88 蛋白相对表达量降低($P < 0.05$);与 PFD 低组比较,PFD 高剂量组 TLR4、MYD88 蛋白相对表达量降低($P < 0.05$)。见表 3 和图 2。

表 3 4 组大鼠 TLR4、MYD88 蛋白相对表达量比较

($n=5, \bar{x} \pm s$)

分组	TLR4/ β -actin	MYD88/ β -actin
对照组	0.25 \pm 0.04	0.33 \pm 0.04
AP 组	0.99 \pm 0.16 ^①	1.08 \pm 0.17 ^①
PFD 低剂量组	0.71 \pm 0.11 ^{①②}	0.81 \pm 0.13 ^{①②}
PFD 高剂量组	0.55 \pm 0.08 ^{①②③}	0.59 \pm 0.08 ^{①②③}
F 值	66.918	60.565
P 值	0.000	0.000

注:①与对照组比较, $P < 0.05$;②与 AP 组比较, $P < 0.05$;③与 PFD 低剂量组比较, $P < 0.05$ 。



A:对照组;B:AP组;C:PFD低剂量组;D:PFD高剂量组。

图 2 4 组大鼠 TLR4/MYD88 信号通路蛋白的表达

3 讨论

AP 是累及其他脏器的常见急腹性炎症疾病,由多种原因引起异型腺泡细胞损伤,激活胰酶,导致炎症细胞活化及浸润组织,产生大量炎症因子造成机体高炎症状态,进而引起多器官功能衰竭,给患者生命健康带来严重威胁^[10-11],目前临床尚无治疗 AP 的有效策略。

腹水是由于腹腔内的炎性介质刺激胰腺,导致其结构、功能损伤,组织内液体渗出进入腹腔^[4]。AMY 是一种催化糖原及淀粉水解的酶,正常情况下血清 AMY 水平稳定在一定范围。有研究显示,AP 患者 AMY 水平异常升高^[12]。本研究结果显示,AP 组大鼠腹水量、血清 AMY、IL-6 水平及病理评分均升高,提示 AP 模型复制成功。经 PFD 低、

高剂量治疗后, 大鼠胰腺病理组织损伤较 AP 组减轻, 且病理评分、腹水量、血清 AMY、IL-6 水平均较 AP 组一定程度降低, 且随剂量增加变化更明显, 说明 PFD 能够抑制 AP 大鼠炎症反应, 减少腹水生成, 减轻胰腺损伤。分析其原因可能为 PFD 是一类吡啶类的小分子物质, 能够影响胶原合成, 对细胞外基质的表达有抑制作用, 从而发挥抗氧化、抗炎作用, 对胰腺损伤起到保护作用^[13-14]。史晓贤等^[4]报道, PFD 能够改善 AP 大鼠胰腺损伤, 其可能通过抗氧化、抗炎等作用实现。

TLR4/MYD88 是经典的炎症信号通路。党琳等^[15]研究显示, 抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路活化可以下调促炎因子 IL-6 水平, 减轻 AP 小鼠并发肝损伤, 但该研究并未分析 TLR4/MYD88 通路对胰腺损伤的影响。因此, 本研究对大鼠胰腺组织 TLR4/MYD88 通路相关蛋白进行检测, 结果显示, 与对照组比较, AP 组大鼠胰腺组织 TLR4、MYD88 蛋白相对表达量升高, 表明 TA 能够激活 TLR4/MYD88 的表达, 从而引起炎症因子大量分泌, 造成胰腺损伤, 而使用 PFD 低、高剂量治疗后, 大鼠胰腺组织 TLR4、MYD88 蛋白相对表达量较 AP 组一定程度降低, 且随剂量增大变化更明显, 说明 PFD 能够减轻 AP 大鼠胰腺损伤, 其机制可能与抑制 TLR4/MYD88 信号通路活化进而抑制炎症反应有关。TLR4 是该通路的起始因子, 与配体结合后再与 MYD88 形成复合体, 使复合体自身磷酸化, 诱导 NF- κ B 激活, 游离在体内, 经核膜进入细胞核, 并与核内特定的 DNA 序列结合, 促使 IL-6 等炎症因子发生基因转录, 引发炎症反应, 导致胰腺损伤^[6, 16-17]。本实验未对 TLR4/MYD88 通路下游蛋白进行研究, 未来可检测该通路下游蛋白的表达, 进一步探究 TLR4/MYD88 通路在 PFD 改善胰腺损伤中的作用。

综上所述, PFD 可能通过抑制 TLR4/MYD88 信号通路活化, 从而抑制 AP 大鼠炎症反应, 对胰腺起到保护作用。

参 考 文 献 :

- [1] HADI A, WERGE M, KRISTIANSEN K T, et al. Coronavirus disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: case report on three family members[J]. *Pancreatology*, 2020, 20(4): 665-667.
- [2] CHEUNG S, DELGADO FUENTES A, FETTERMAN A D. Recurrent acute pancreatitis in a patient with COVID-19

infection[J]. *Am J Case Rep*, 2020, 21: e927076.

- [3] 王佳, 李舒悦, 曲素欣, 等. 吡非尼酮和尼达尼布治疗特发性肺纤维化的间接 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2022, 33(23): 2901-2907.
- [4] 史晓贤, 李高文. 吡非尼酮对 L-精氨酸诱导的急性胰腺炎小鼠的治疗作用研究[J]. *浙江医学*, 2020, 42(3): 232-235.
- [5] ZOU M, YANG L, NIU L, et al. Baicalin ameliorates *Mycoplasma gallisepticum*-induced lung inflammation in chicken by inhibiting TLR6-mediated NF- κ B signalling[J]. *Br Poult Sci*, 2021, 62(2): 199-210.
- [6] 万朝辉, 曾良, 周辉, 等. 重楼皂苷 VII 通过抑制 NF- κ B 信号通路对重症急性胰腺炎大鼠急性肺损伤的保护作用[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2022, 48(3): 668-675.
- [7] 黄则华, 梅启亭, 黄春兰, 等. L-精氨酸诱导小鼠急性坏死性胰腺炎肠屏障损伤的实验研究[J]. *胃肠病学*, 2020, 25(5): 283-287.
- [8] 谢菲菲, 陆苗苗, 府晓, 等. 吡非尼酮在治疗糖尿病肾病小鼠肾纤维化中的作用及机制[J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(9): 689-696.
- [9] 严春霞, 何国产, 闻人庆, 等. 解毒清肺合剂对肺炎支原体感染大鼠肺组织 NF- κ B 和 p38MAPK 通路的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(5): 926-932.
- [10] GADIPARTHI C, BASSI M, YEGNESWARAN B, et al. Hyperglycemia, hypertriglyceridemia, and acute pancreatitis in COVID-19 infection: clinical implications[J]. *Pancreas*, 2020, 49(7): e62-e63.
- [11] LEDDER O, DUVOISIN G, LEKAR M, et al. Early feeding in acute pancreatitis in children: a randomized controlled trial[J]. *Pediatrics*, 2020, 146(3): e20201149.
- [12] 吴逢波, 孙闻续, 蒋艾豆, 等. 吡非尼酮治疗特发性肺纤维化的快速卫生技术评估[J]. *医药导报*, 2021, 40(4): 515-519.
- [13] 王景平, 张卓军, 左超海, 等. 腹水颜色及腹水淀粉酶检测在重症急性胰腺炎腹水诊断和治疗方案选择中的价值[J]. *中国医师进修杂志*, 2008, 31(23): 52-54.
- [14] 李军. 腹腔穿刺置管引流在合并腹腔积液重症急性胰腺炎治疗中的临床应用[J]. *饮食保健*, 2019, 6(38): 22.
- [15] 党琳, 宋亮, 张晓芹, 等. 柴苓承气汤通过抑制 TLR4/NF- κ B p65 通路减轻小鼠重症急性胰腺炎并发肝损伤[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(1): 134-139.
- [16] 秦百君, 唐曦平, 杨昕, 等. 基于 TLR4/NF- κ B/MyD88 通路探讨清解化攻方抑制雨蛙素诱导重症急性胰腺炎模型大鼠炎症反应的生信分析及实验验证[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(6): 935-944.
- [17] KOCHUMON S, WILSON A, CHANDY B, et al. Palmitate activates CCL4 expression in human monocytic cells via TLR4/MyD88 dependent activation of NF- κ B/MAPK/PI3K signaling systems[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(3): 953-964.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 黄丽, 刘静. 吡非尼酮对急性胰腺炎大鼠胰腺损伤及 TLR4/MYD88 信号通路的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(12): 1-5.

Cite this article as: HUANG L, LIU J. Effects of pifenidone on pancreatic injury and TLR4/MYD88 signaling pathway in rats with acute pancreatitis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(12): 1-5.