

# 肠淋巴系统在急性胰腺炎中的研究进展

刘媛琪, 熊玉霞

刘媛琪, 熊玉霞, 泸州医学院药学院药理教研室 四川省泸州市 646000

刘媛琪, 在读硕士, 主要从事抗炎免疫药理学研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81102868

作者贡献分布: 本文综述由刘媛琪完成; 熊玉霞负责审校.

通讯作者: 熊玉霞, 副教授, 硕士生导师, 646000, 四川省泸州市江阳区忠山路三段319号, 泸州医学院药学院药理教研室. xyx\_cell@163.com

电话: 0830-3162291

收稿日期: 2013-07-23 修回日期: 2013-08-10

接受日期: 2013-09-09 在线出版日期: 2013-10-28

## Role of intestinal lymphatic system in pathogenesis of acute pancreatitis

Yuan-Qi Liu, Yu-Xia Xiong

Yuan-Qi Liu, Yu-Xia Xiong, Department of Pharmacology, School of Medicine, Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81102868

Correspondence to: Yu-Xia Xiong, Associate Professor, Department of Pharmacology, School of Medicine, Luzhou Medical College, 319 Zhongshan Road, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. xyx\_cell@163.com  
Received: 2013-07-23 Revised: 2013-08-10

Accepted: 2013-09-09 Published online: 2013-10-28

## Abstract

Acute pancreatitis is a common severe disease involving a complicated cascade of events. The intestinal lymphatic system plays an important role in the development of acute pancreatitis. The intestinal lymph channel is an important pathway for bacterial translocation and endotoxin translocation. The entry of endotoxin into the intestinal lymph system induces the expression of numerous inflammatory factors and cytokines. The increase in tumor necrosis factors (TNFs) and interleukins (ILs) aggravates acute pancreatic injury. Intestinal lymphocytes also play an important role in maintaining a balance of intestinal immune function. Therefore, it is of great significance to understand the role of the intestinal lymph system in the pathogenesis of acute pancreatitis.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Acute pancreatitis; Intestinal lymph system; Endotoxin; Tumor necrosis factors; Interleukins

Liu YQ, Xiong YX. Role of intestinal lymphatic system in pathogenesis of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(30): 3211-3216 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3211.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3211>

## 摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的急腹症, 发病机制复杂. 肠淋巴系统在AP的发展中起着重要作用. 肠淋巴通道是肠道细菌、内毒素移位的重要途径. 肠淋巴液中含有的内毒素诱导众多炎症因子的表达, 肿瘤坏死因子、白介素等细胞因子水平的上调, 都加重胰腺损伤. 肠淋巴细胞在肠免疫功能的维持中发挥了重要作用. 因此对肠淋巴系统在AP中的作用进行探讨具有重要意义.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 急性胰腺炎; 肠淋巴; 内毒素; 肿瘤坏死因子; 白介素类

**核心提示:** 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见的外科急腹症之一, 研究证实肠道细菌/内毒素、肠淋巴液中的肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素类等炎症介质通过肠淋巴途径移位损伤远隔组织器官; 另一方面, 肠相关性淋巴组织造成的肠道免疫功能障碍, 将加重胰腺和肠道损伤. 由此可见肠淋巴系统在AP中的作用不容忽视.

刘媛琪, 熊玉霞. 肠淋巴系统在急性胰腺炎中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(30): 3211-3216 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3211.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3211>

## 0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见的外科急腹症之一. 临床上分为轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)、中等程度急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)和重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)

## ■背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发病机制复杂, 其中经由肠淋巴通道的细菌和内毒素移位以及肠淋巴液中存在的大量介导炎症反应的物质, 均可造成多器官功能损伤, 是AP致死的重要因素. 故肠淋巴系统在AP中的作用需引起足够重视.

## ■同行评议者

陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科

## ■ 研发前沿

肠淋巴途径在休克等引起的肠源性多器官功能障碍中的重要作用已经得到证实,而关于其在AP中作用的研究相对较少,由此针对改善AP肠系膜淋巴毒性的研究还鲜有报道。

三类。MAP以胰腺水肿为主,病情有自限性,易于治疗;MSAP具备AP的临床表现和生物化学改变,伴有一过性的器官功能衰竭,或伴有局部或全身并发症而不存在持续性的器官功能衰竭;SAP易发生并发症,如出血坏死、器官衰竭等<sup>[1]</sup>。其中有将近10%-20%的患者由轻症转为SAP,死亡率近30%<sup>[2]</sup>。AP的发病机制尚未完全确定,其主要病理变化为胰酶自身消化。肠道细菌移位(bacterial translocation, BT)、内毒素血症(endotoxemia)及感染的“二次打击”则是导致AP死亡的重要因素<sup>[3]</sup>。研究证明细菌和内毒素移位均是经由肠淋巴通道感染组织器官。同时肠淋巴液中存在多种介导炎症反应的物质,可对器官造成损伤<sup>[4]</sup>。由此,我们展开了肠淋巴系统在AP中的作用研究。

## 1 肠淋巴系统的生理学基础

肠屏障系统由肠机械屏障、微生物屏障、免疫屏障以及化学屏障四部分构成。其中肠免疫屏障是人体最大的免疫器官,含有大量的肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphatic tissue, GALT)。在腹膜的脏层和壁层均分布有丰富的毛细淋巴管,通过与黏膜下层和肌层的淋巴管吻合,形成广泛的淋巴管网。毛细淋巴管和淋巴管网共同构成淋巴管。腹膜脏壁的淋巴管网与肠道淋巴管网又汇集成淋巴丛。淋巴丛发出集合淋巴管注入淋巴结,形成最主要的淋巴流出通道-肠系膜淋巴管。肠淋巴途径在物质代谢过程中,发挥着重要作用。肠淋巴系统的生理特征,决定了其在AP中起着重要作用<sup>[5]</sup>。

## 2 肠道淋巴通道在AP中的作用

正常肠道中,细菌和内毒素(endotoxin, ET)含量很高,但并不致病。当机体处于应激状态时,肠道屏障功能减弱,肠道内的细菌及其产物如外毒素、ET将通过肠腔进入无菌的肠外部位,该过程称之为肠道细菌移位。Tian等<sup>[6]</sup>研究显示,肠道屏障系统在AP中具有重要作用。肠道细菌可能首先通过肠道淋巴回流,经淋巴通道移位入血,再由肺循环影响肺,进而经体循环影响全身脏器,即肠系膜淋巴结-胸导管-体循环轴途径。Watkins等<sup>[7]</sup>通过对肠淋巴管的结扎研究,提示肠道淋巴管可能是细菌移位的主要通道<sup>[8]</sup>。Fritz等<sup>[9]</sup>研究认为,引起胰腺炎的细菌可能始于小肠,经由肠淋巴管损伤脏器。AP时,细菌移位的机制主要包括:(1)胃肠道微生态平衡的破坏导致肠

道细菌过度繁殖;(2)肠道黏膜屏障的通透性增加;(3)宿主免疫功能下降。肠道细菌移位的步骤包括:(1)移位的细菌黏附到上皮细胞表面或肠黏膜表面溃疡部位;(2)细菌通过黏膜屏障并以活菌进入黏膜固有层;(3)移位的细菌及其产物如ET进入淋巴管或血流,促进炎症介质生成,引起全身炎症反应。炎症介质中,细胞因子可自身激活、促进其他细胞因子和炎症介质的产生,从而引发连锁和放大效应,称为“瀑布效应”。研究表明肠道屏障受损后,侵入的细菌毒素和肠道产生的炎症介质一同经由淋巴通道回流进入胸导管从而波及全身,提示淋巴通道在肠源性感染中起重要作用<sup>[10]</sup>。

## 3 肠淋巴液在AP中的作用

一般认为:毛细淋巴管吸收组织液形成淋巴液,最后经胸导管和右淋巴导管流入静脉血液,其通透性比毛细血管大得多,故对细胞、蛋白、及其他大分子物质的回吸收具有重要作用。肠屏障通透性增加,易发生细菌、内毒素移位,引发肠源性感染、肠源性内毒素血症。目前尚无研究指出肠淋巴液的确切成分。但可以明确的是肠淋巴液含有多种介导炎症反应的物质。其中ET和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )在预测胰腺炎的严重程度,介导AP的发展转归中起着重要作用<sup>[11]</sup>。

3.1 细菌及内毒素在AP中的作用 肠系膜淋巴液含有多种能介导炎症反应的物质,以ET最具代表性。Elder等<sup>[12]</sup>在用雨蛙肽诱导的胰腺炎大鼠中注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),发现与单纯的用雨蛙肽诱导的胰腺炎组相比较,加注了LPS的大鼠组,对胰腺炎大鼠造成的“二次打击”更为严重。

ET通过与单核细胞上的脂多糖受体CD14结合表达,激活单核/巨噬细胞释放多种细胞因子或炎症介质。CD14缺乏跨膜区,且胞内区不含有信号转导基序,此时Toll样受体4(Toll-like receptors-4, TLR-4)充当了CD14和脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)的后信号转导蛋白。在肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia, IETM)时, LBP和CD14合成均增加,使ET效应增强。研究证明脂多糖结合蛋白/脂多糖受体(LBP/CD14)是机体识别和增敏LPS的重要系统<sup>[13]</sup>。

ET可直接导致胰腺损伤,还可通过刺激单核巨噬细胞系统释放的多种血管活性物质、

TNF、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6等, 促进胰腺组织黏附分子: P-选择素、E-选择素和细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)mRNA的表达, 间接引起胰腺微循环功能紊乱。Won等<sup>[14]</sup>研究显示, ET可激活核转录因子(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B), NF- $\kappa$ B是导致SAP的早期重要分子事件。ET可刺激ICAM-1的表达增强, 加重胰腺损伤。研究显示抗ICAM-1单克隆抗体(aICAM-1)可减轻胰腺损伤<sup>[15]</sup>。IL-18对ICAM-1的表达起促进作用<sup>[16]</sup>。ET还可能通过作用于血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等加重AP损伤<sup>[17]</sup>。

ET可激活单核巨噬细胞和粒细胞产生大量氧自由基(oxygen free radical, OFR)。氧自由基一方面与膜内多价不饱和脂肪酸结合, 形成多种脂质过氧化物(lipid hydroperoxide, LPO), 造成脂质过氧化损伤; 另一方面, 作用于含巯基的氨基酸, 使蛋白质变性和失活, 造成共价键结合性损伤, 加重胰腺损伤。Yang等<sup>[18]</sup>通过LPS诱导小鼠AP模型, 观察到丙二醛(malondialdehyde, MDA)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平有所降低, 提示ET诱导释放了自由基。Yang等<sup>[18]</sup>通过使用自由基清除剂依达拉奉治疗AP模型大鼠, 证明依达拉奉是对抗胰腺白细胞浸润和组织损伤的重要因子, 提示自由基参与胰腺组织损伤过程。ET参与促进细胞因子、黏附因子、氧自由基的生成, 直接或间接加重AP损伤<sup>[19]</sup>。在AP的发展、转归及最终导致的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)中起着重要作用<sup>[20]</sup>。

**3.2 TNF- $\alpha$ 在AP中的作用** TNF- $\alpha$ 被认为是AP的关键炎症介质<sup>[21]</sup>。低水平TNF- $\alpha$ 具有防御病原微生物的作用, 若过度激活则出现一系列的炎症损伤<sup>[22]</sup>。TNF- $\alpha$ 与两种相容性受体sTNFR55和sTNFR75结合<sup>[23]</sup>, 直接或间接活化白细胞加重胰腺损伤<sup>[24]</sup>。Liu等<sup>[25]</sup>通过结扎实验动物肠淋巴管, 证明在阻断淋巴液回流后, TNF- $\alpha$ 的生产减少, 重要器官的炎症因子生成减少, 多器官损伤有所减轻<sup>[26]</sup>。

Yang等<sup>[27]</sup>通过对模型大鼠注射p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)特异性抑制剂SB203580, 发现TNF- $\alpha$ 介导的内皮细胞通透性下降, 提示p38MAPK可能与TNF- $\alpha$  mRNA的表达相关。p38MAPK磷酸化, 调节细胞间黏附和NF- $\kappa$ B,

从而增强TNF- $\alpha$  mRNA的表达。研究发现, 在AP时, p38MAPK与细胞因子的大量产生密切相关<sup>[28]</sup>。p38MAPK通过丝裂原活化蛋白激酶的激酶(MAP kinase kinase, MKK)调节诱导型氮氧化物合酶(nitric oxide synthase, iNOS)和环氧化物酶-2(epoxide hydrolase -2, COX-2)的表达, 介导炎症反应。在大鼠实验性AP模型中, 用抗TNF的多克隆抗体(polyclonal antibodies, PAb)预处理, 能减轻病变, 延长大鼠生存期。PAb可直接拮抗TNF- $\alpha$ 损害作用, 还可降低血清TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6水平, 减少TNF- $\alpha$ 诱发的蛋白水解酶、磷脂酶A2氧自由基的产生, 从而减轻胰腺损伤。TNF- $\alpha$ 在AP的发生、发展中起着举足轻重的作用<sup>[29]</sup>。随着重组肿瘤坏死因子(recombinant tumor necrosis factor, rTNF)研究的深入, 并大范围地投入到临床研究和治疗中, TNF- $\alpha$ 研究将更深入<sup>[30]</sup>。

**3.3 IL类在AP中的作用** 胰腺局部炎症触发还可激活白介素类炎症因子。AP患者白介素IL-1b、IL-6、IL-8、IL-12、IL-10血清水平显著高于正常人组。这些炎症因子对炎症反应起正反馈作用, 可促进和加重AP的并发症<sup>[31,32]</sup>。IL-10作为细胞因子合成抑制剂(cytokine synthesis inhibitor, CSIF), 是诸多抗炎因子中最重要的一个, 包括IL-10、IL-19、IL-20等九个成员<sup>[33]</sup>。IL-10可通过抑制细胞因子mRNA的表达抑制IL-1、IL-6、TNF的合成, 同时限制化学增活素单核细胞趋化蛋白-1、单核细胞趋化蛋白-5的合成<sup>[34]</sup>, 还可以抑制NF- $\kappa$ B的活化和NK细胞产生干扰素<sup>[35]</sup>。

目前对新发现的白介素也有所研究。IL-17系由新型CD4<sup>+</sup>效应T细胞-辅助性17(Th17)分泌, IL-23是由树突状细胞和其他抗原递呈细胞产生, 可促进IL-17的表达, 是介导Th17细胞效应的重要细胞因子之一。研究显示IL-17和IL-23均能在早期提示AP的严重程度, IL-17和IL-23的数量级显示, IL-17的敏感性比IL-23还好<sup>[24,29,36]</sup>。于是我们认为在SAP发生时, 存在着Th17细胞的过度激活或者是Th17细胞功能亢进。IL-22由激活的T细胞和NK细胞产生, 可间接或直接抑制环氧化物酶-2、前列腺素E<sub>2</sub>、IL-1B、单核细胞趋化蛋白-1的活性, 上述因子均与AP的恶化相关。Huai等<sup>[37]</sup>研究显示, 编译IL-22和Th22的mRNA在AP中有下调, 并随着疾病转归急性下降。

#### 4 肠相关性淋巴组织在AP中的作用

肠免疫功能的异常在AP病情的发展中起着极其重要的作用<sup>[38]</sup>。肠道免疫系统有赖于肠相关性淋

#### ■相关报道

Magnotti等在创伤性休克引起细菌/内毒素移位造成急性肺损伤的研究中发现引起肺部损伤的肠源性体液因子含在肠系膜淋巴液中而不是在门静脉血中, 类似结果在烧伤、肠缺血-再灌注损伤、腹腔注射内毒素造成内毒素血症引起的肺损伤中也得到了证实, 肠淋巴系统在肠源性感染中的重要性引起了人们的关注。



## ■创新盘点

AP发病机制复杂, 肠源性ET移位造成的多器官功能损伤是当下的研究热点, 阻止或减少ET移位成为AP防治的重要方向, 肠淋巴途径学说的提出对肠源性感染从理论依据和发病机制上进行了完善和补充. 本文对肠淋巴系统在AP中的作用做了较详细的综述报道, 以期对AP治疗方法的研究提供有益的启示.

巴组织(GALT), GALT包括了大约70%的体内淋巴细胞数. GALT分布于peyer集合淋巴结(peyer patches, PP)、淋巴滤泡(lymphoid follicle, ILFs)以及固有层(lamina propria, LP). 在AP时, 肠上皮淋巴细胞、固有层内淋巴细胞数量减少, PP萎缩,  $CD4^+/CD8^+$ 比值以及PP的黏膜地址素细胞黏附分子(mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1)阳性表达下降, GALT细胞数量亦下降.

**4.1 肠上皮细胞间淋巴细胞** 肠上皮细胞间淋巴细胞(intraepithelial lymphocyte, IEL)是黏膜免疫的效应细胞, 广泛存在于消化系黏膜的上皮细胞间, 与肠上皮细胞接触而起作用<sup>[39]</sup>. IEL在十二指肠中分布最多, 乙状结肠最少. 90%的IEL为TCR- $CD3^+$ 的T细胞. 在小肠中, IEL主要以抑制性T细胞 $CD8^+$ 为主; 在大肠中,  $CD8^+$ 和辅助性T细胞 $CD4^+$ 数量相当. IELs主要发挥类似细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, CTL)的作用. 另外, 肠上皮细胞基膜表达的E-钙依赖黏附素, 可识别IELs上高水平表达的整合素 $\alpha E\beta 7$ , 介导IELs与上皮细胞黏附, 有利于淋巴细胞归巢到黏附部位. CCR3、CCR4、CCR5等趋化因子在IEL表面表达, 可能在淋巴细胞迁移、归巢中发挥着作用. 在IEL迁移中, 1-磷酸-神经鞘氨醇(sphingosine 1-phosphate, SIP)可能调节了淋巴细胞从次级淋巴组织迁移到效应器官.

**4.2 肠固有层淋巴细胞** 肠固有层淋巴细胞(lamina propria lymphocyte, LPL)是黏膜免疫的效应部位, 位于黏膜上皮基底膜下方. 主要以 $CD4^+$ 的 $\alpha\beta$ TCR T为主, 通过分泌IL-4、IL-5、IL-6等细胞因子, 辅助集合淋巴结生发中心的浆细胞产生sIgA.  $CD4^+$ T淋巴细胞又可分为Th1和Th2细胞. 生理条件下Th1/Th2为1:3, 在炎症反应发生时, Th1/Th2失衡加重炎症反应. 机体遭受AP时, LPLs和IELs受损, 进而导致肠黏膜免疫功能障碍, 引发细菌和ET移位, 进一步可引起SIRS和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS).

在肠系膜固有层高内皮静脉上, MAdCAM-1有选择性表达. MAdCAM-1是免疫球蛋白超家族之一, 是肠淋巴细胞归巢的分子基础. 可介导未致敏的淋巴细胞到PP和肠系膜固有淋巴结, 与 $\alpha 4\beta 7$ 特异性结合, 参与淋巴细胞的归巢, 调节炎症反应, 从而维持肠免疫屏障功能<sup>[40]</sup>.

另外, 在肠系膜上的调节性淋巴细胞(regulatory T cells, Tregs)也参与了肠道免疫的调节机

制. 研究显示,  $CD4^+$ 、 $CD25^+$  Tregs在胰腺炎症反应中起着重要作用. 其中Foxp3是免疫抑制性 $CD4^+$ 、 $CD25^+$  T细胞的共同标志, 也是T细胞向免疫抑制定向分化的关键因素<sup>[41,42]</sup>.

**4.3 peyer集合淋巴结** peyer集合淋巴结(PP)是黏膜免疫的诱导部位. 由多个富含B淋巴细胞的淋巴滤泡集结而成, 是B淋巴细胞最终分化为IgA定向分泌细胞的关键部位. 当机体处于AP下, PP的免疫功能呈下降趋势, 这可能与PP结细胞凋亡, 使B淋巴细胞数量减少, 导致IgA减少有关. 此时细菌易于黏附到肠黏膜上皮细胞, 破坏细胞膜并到达黏膜的基层, 经淋巴管引流到肠系膜淋巴结, 再扩散到其他器官和组织, 引起细菌和ET移位, 导致多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)等反应.

## 5 结论

AP是常见的外科急腹症之一, SAP患者往往死于继发的感染和脏器功能衰竭<sup>[43]</sup>. 肠道菌群、ET通过肠腔移位进入其他组织器官, 激活多种炎症介质的释放而引发炎症级联反应, 对机体构成“二次打击”, 损伤组织器官. 肠淋巴液中含ET、TNF- $\alpha$ 、ILs等炎症介质介导炎症反应. 肠免疫功能障碍, 致肠淋巴细胞失衡, 从而加重胰腺损伤. 随着肠淋巴系统在AP中的作用研究不断深入. 在治疗AP时, 除了采用传统的营养支持、抗生素应用以及脏器维护等方法外, 结合使用清除ET、降低中性粒细胞活化等中药, 针对肠淋巴系统采取一些治疗措施, 将会是一个新的切入点.

## 6 参考文献

- 1 Sarr MG. 2012 revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. *Pol Arch Med Wewn* 2013; 123: 118-124 [PMID: 23396317]
- 2 Vaz J, Akbarshahi H, Andersson R. Controversial role of toll-like receptors in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 616-630 [PMID: 23431068 DOI: 10.3748/wjg.v19.i5.616]
- 3 Capurso G, Zerboni G, Signoretti M, Valente R, Stigliano S, Piciocchi M, Delle Fave G. Role of the gut barrier in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 Suppl: S46-S51 [PMID: 22955357 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182652096]
- 4 Wohlaer MV, Moore EE, Harr J, Eun J, Fragoso M, Banerjee A, Silliman CC. Cross-transfusion of post-shock mesenteric lymph provokes acute lung injury. *J Surg Res* 2011; 170: 314-318 [PMID: 21550053 DOI: 10.1016/j.jss.2011.03.045]
- 5 Sharpe SM, Qin X, Lu Q, Feketeova E, Palange DC, Dong W, Sheth SU, Lee MA, Reino D, Xu DZ, Deitch EA. Loss of the intestinal mucus layer in the normal rat causes gut injury but not

- toxic mesenteric lymph nor lung injury. *Shock* 2010; 34: 475-481 [PMID: 20220565 DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181dc3ff5]
- 6 Tian R, Tan JT, Wang RL, Xie H, Qian YB, Yu KL. The role of intestinal mucosa oxidative stress in gut barrier dysfunction of severe acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 349-355 [PMID: 23426538]
  - 7 Watkins AC, Caputo FJ, Badami C, Barlos D, Xu da Z, Lu Q, Feketeova E, Deitch EA. Mesenteric lymph duct ligation attenuates lung injury and neutrophil activation after intraperitoneal injection of endotoxin in rats. *J Trauma* 2008; 64: 126-130 [PMID: 18188110 DOI: 10.1097/TA.0b013e3181574a8a]
  - 8 Zou ZD, Zhang ZZ, Wang L, Wang Y, Zheng GH. [The role of mesenteric lymph in pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome and systemic complications following severe acute pancreatitis in rats]. *Zhongguo Weizhongbing Jijiu Yixue* 2010; 22: 206-209 [PMID: 20398463]
  - 9 Fritz S, Hackert T, Hartwig W, Rossmannith F, Strobel O, Schneider L, Will-Schweiger K, Kommerell M, Büchler MW, Werner J. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. *Am J Surg* 2010; 200: 111-117 [PMID: 20637344 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.019]
  - 10 Zhang XP, Xu HM, Jiang YY, Yu S, Cai Y, Lu B, Xie Q, Ju TF. Influence of dexamethasone on mesenteric lymph node of rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3511-3517 [PMID: 18567079]
  - 11 Koh YY, Jeon WK, Cho YK, Kim HJ, Chung WG, Chon CU, Oh TY, Shin JH. The effect of intestinal permeability and endotoxemia on the prognosis of acute pancreatitis. *Gut Liver* 2012; 6: 505-511 [PMID: 23170158 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.4.505]
  - 12 Elder AS, Saccone GT, Bersten AD, Dixon DL. Evaluation of lung injury and respiratory mechanics in a rat model of acute pancreatitis complicated with endotoxin. *Pancreatology* 2012; 12: 240-247 [PMID: 22687380 DOI: 10.1016/j.pan.2012.03.001]
  - 13 Watanabe S, Kumazawa Y, Inoue J. Liposomal lipopolysaccharide initiates TRIF-dependent signaling pathway independent of CD14. *PLoS One* 2013; 8: e60078 [PMID: 23565187 DOI: 10.1371/journal.pone.0060078]
  - 14 Won JH, Shin JS, Park HJ, Jung HJ, Koh DJ, Jo BG, Lee JY, Yun K, Lee KT. Anti-inflammatory effects of madecassic acid via the suppression of NF-kappaB pathway in LPS-induced RAW 264.7 macrophage cells. *Planta Med* 2010; 76: 251-257 [PMID: 19774506 DOI: 10.1055/s-0029-1186142]
  - 15 Zhang X, Wu D, Jiang X. Icam-1 and acute pancreatitis complicated by acute lung injury. *JOP* 2009; 10: 8-14 [PMID: 19129609]
  - 16 Katakami N, Kaneto H, Matsuhisa M, Yoshiuchi K, Kato K, Yamamoto K, Umayahara Y, Kosugi K, Hori M, Yamasaki Y. Serum interleukin-18 levels are increased and closely associated with various soluble adhesion molecule levels in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 159-161 [PMID: 17192354]
  - 17 张喜平, 吴承钧, 李志军. 重症急性胰腺炎并发肺损伤的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 299-306
  - 18 Yang T, Mao YF, Liu SQ, Hou J, Cai ZY, Hu JY, Ni X, Deng XM, Zhu XY. Protective effects of the free radical scavenger edaravone on acute pancreatitis-associated lung injury. *Eur J Pharmacol* 2010; 630: 152-157 [PMID: 20035747 DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.12.025]
  - 19 Vonlaufen A, Xu Z, Daniel B, Kumar RK, Pirola R, Wilson J, Apte MV. Bacterial endotoxin: a trigger factor for alcoholic pancreatitis? Evidence from a novel, physiologically relevant animal model. *Gastroenterology* 2007; 133: 1293-1303 [PMID: 17919500]
  - 20 Sharma M, Sachdev V, Singh N, Bhardwaj P, Pal A, Kapur S, Saraya A. Alterations in intestinal permeability and endotoxemia in severe acute pancreatitis. *Trop Gastroenterol* 2012; 33: 45-50 [PMID: 22803295]
  - 21 Ho YP, Chiu CT, Sheen IS, Tseng SC, Lai PC, Ho SY, Chen WT, Lin TN, Lin CY. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-10 contribute to immunoparalysis in patients with acute pancreatitis. *Hum Immunol* 2011; 72: 18-23 [PMID: 20937337 DOI: 10.1016/j.humimm.2010.10.002]
  - 22 Christensen A. Update on dexmedetomidine for adult ICU sedation. *Conn Med* 2009; 73: 469-472 [PMID: 19777981]
  - 23 Westlund KN, Zhang L, Ma F, Oz HS. Chronic inflammation and pain in a tumor necrosis factor receptor (TNFR) (p55/p75/-) dual deficient murine model. *Transl Res* 2012; 160: 84-94 [PMID: 22687964 DOI: 10.1016/j.trsl.2011.10.003]
  - 24 Botoi G, Andercou A. [Interleukin 17--prognostic marker of severe acute pancreatitis]. *Chirurgia (Bucur)* 2009; 104: 431-438 [PMID: 19886051]
  - 25 Liu C, Wu Q, Li Q, Liu D, Su H, Shen N, Tai M, Lv Y. Mesenteric lymphatic ducts ligation decreases the degree of gut-induced lung injury in a portal vein occlusion and reperfusion canine model. *J Surg Res* 2009; 154: 45-50 [PMID: 19201426 DOI: 10.1016/j.jss.2008.06.006]
  - 26 Lee MA, Yatani A, Sambol JT, Deitch EA. Role of gut-lymph factors in the induction of burn-induced and trauma-shock-induced acute heart failure. *Int J Clin Exp Med* 2008; 1: 171-180
  - 27 Yang D, Xie P, Guo S, Li H. Induction of MAPK phosphatase-1 by hypothermia inhibits TNF- $\alpha$ -induced endothelial barrier dysfunction and apoptosis. *Cardiovasc Res* 2010; 85: 520-529 [PMID: 19793766 DOI: 10.1093/cvr/cvp323]
  - 28 Park AM, Kudo M, Hagiwara S, Tabuchi M, Watanabe T, Munakata H, Sakurai T. p38MAPK suppresses chronic pancreatitis by regulating HSP27 and BAD expression. *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 2284-2291 [PMID: 22549003 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.03.010]
  - 29 Li A, Hu WM, Lu HM, Zhang ZD. [Study of the function and mechanism of interleukin cytokines in acute pancreatitis rats]. *Sichuan Daxue Xuebao (Yixueban)* 2011; 42: 358-363 [PMID: 21826999]
  - 30 Li M, Xu T, Zhang Z, Xue X, Zhang C, Qin X, Li W, Hao Q, Zhang W, Zhang Y. Phase II multicenter, randomized, double-blind study of recombinant mutated human tumor necrosis factor- $\alpha$  in combination with chemotherapies in cancer patients. *Cancer Sci* 2012; 103: 288-295 [PMID: 22085427 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02153.x]
  - 31 Aoun E, Chen J, Reighard D, Gleeson FC, Whitcomb DC, Papachristou GI. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and interleukin-8 in predicting severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatology* 2009; 9: 777-785 [PMID: 20110745 DOI:

## ■应用要点

本文从肠淋巴系统的角度, 总结分析了肠淋巴通道、肠淋巴液中的内毒素、TNF- $\alpha$ 、白介素类, 以及肠相关性淋巴组织在AP中的作用, 对于AP的发病机制、治疗方法的研究有一定的理论价值和指导意义, 具有实用性。

## ■同行评价

本文综述了肠淋巴系统在AP中的作用及其意义,在AP发病机制探讨方面有先进性与理论价值。

- 10.1159/000214191]
- 32 Fisic E, Poropat G, Bilic-Zulle L, Licul V, Milic S, Stimac D. The Role of IL-6, 8, and 10, sTNF $\alpha$ , CRP, and Pancreatic Elastase in the Prediction of Systemic Complications in Patients with Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 282645 [PMID: 23476635 DOI: 10.1155/2013/282645]
- 33 Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 71-109 [PMID: 21166540 DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101312]
- 34 Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol* 2008; 180: 5771-5777 [PMID: 18424693]
- 35 Mühl H. Pro-Inflammatory Signaling by IL-10 and IL-22: Bad Habit Stirred Up by Interferons? *Front Immunol* 2013; 4: 18 [PMID: 23382730 DOI: 10.3389/fimmu.2013.00018]
- 36 Ni J, Hu G, Xiong J, Shen J, Shen J, Yang L, Tang M, Zhao Y, Ying G, Yu G, Hu Y, Xing M, Wan R, Wang X. Involvement of interleukin-17A in pancreatic damage in rat experimental acute necrotizing pancreatitis. *Inflammation* 2013; 36: 53-65 [PMID: 22990529 DOI: 10.1007/s10753-012-9519-5]
- 37 Huai JP, Sun XC, Chen MJ, Jin Y, Ye XH, Wu JS, Huang ZM. Melatonin attenuates acute pancreatitis-associated lung injury in rats by modulating interleukin 22. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5122-5128 [PMID: 23049224 DOI: 10.3748/wjg.v18.i36.5122]
- 38 Zhang XP, Chen HQ, Liu F, Zhang J. Advances in researches on the immune dysregulation and therapy of severe acute pancreatitis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2009; 10: 493-498 [PMID: 19585666 DOI: 10.1631/jzus.B0820265]
- 39 吴维, 邱骅婧, 刘占举. 肠上皮间淋巴细胞在炎症性肠病中的免疫调节效应. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 568-573
- 40 Cieza RJ, Cao AT, Cong Y, Torres AG. Immunomodulation for gastrointestinal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10: 391-400 [PMID: 22397571 DOI: 10.1586/eri.11.176]
- 41 McGee HS, Edwan JH, Agrawal DK. Flt3-L increases CD4+CD25+Foxp3+ICOS+ cells in the lungs of cockroach-sensitized and -challenged mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 42: 331-340 [PMID: 19448155 DOI: 10.1165/rcmb.2008-0397OC]
- 42 Fukumura Y, Takase M, Mitani K, Suda K, Imahasan A, Nobukawa B, Ueda A, Abe H, Yao T. Amount of CD4+CD25+ regulatory T cells in autoimmune pancreatitis and pilonidal sinus. *Pancreas* 2012; 41: 910-915 [PMID: 22466163 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31823e3c66]
- 43 Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology* 2012; 262: 751-764 [PMID: 22357880 DOI: 10.1148/radiol.11110947]

编辑 田滢 电编 闫晋利

