

· 综述 ·

重症急性胰腺炎肝损伤机制及中医药治疗的研究进展

吴丽^{1,2}, 蔡宝昌^{1,2*}

(1. 南京中医药大学国家教育部中药炮制规范化及标准化工程研究中心, 江苏 南京 210023; 2. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023)

摘要:就重症急性胰腺炎(SAP)的肝损伤机制,包括促炎反应与抗炎反应失衡、肝实质细胞凋亡与细胞坏死失衡对 SAP 肝损伤的影响,和中医药对 SAP 肝损伤的治疗作用,包括单味中药及有效成分和复方对 SAP 肝损伤的治疗作用进行综述。认为治疗 SAP 肝损伤应在保护肝脏治疗的同时采用个体化综合治疗的原则,从根本上控制肝损伤的发病基础。中医药多靶点、多途径的作用特点在保护肝脏等胰外器官方面具有明显优势,但其具体作用机制还需要进一步深入研究。

关键词:重症急性胰腺炎;肝损伤;损伤机制;中医药治疗

中图分类号:R576 文献标志码:A 文章编号:1672-0482(2013)04-0393-04

Updated Pathogenesis of Hepatic Injury in Severe Acute Pancreatitis and the Treatment of Traditional Chinese Medicine

WU Li^{1,2}, CAI Bao-Chang^{1,2*}

(1. Engineering Center of State Ministry of Education for Standardization of Chinese Medicine Processing, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China; 2. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023)

KEY WORDS: severe acute pancreatitis; hepatic injury; Mechanisms of injury; Chinese medicine treatment

重症急性胰腺炎(SAP)是多种病因引起胰酶激活,以胰腺出血、坏死为主要特征的临床急腹症,常并发肺、肝、肾、肠道等器官损伤及全身炎症反应综合征(SIRS)^[1]。SIRS与体内单核巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞的过度激活密切相关,是SAP发生多器官功能障碍综合征(MODS)进而演变为多器官衰竭的重要病理生理基础。在SAP病情发展过程中,肝损伤出现较早,常于SAP发病24 h内出现,作为预测SAP严重程度Ranson评分系统和APACHE-II系统的独立指标,其严重程度直接影响疾病的发展与预后。一方面,严重的肝功能损伤(肝衰竭)是导致SAP患者死亡的直接原因之一,另一方面,肝实质细胞损伤导致肝脏对SAP产生的炎症介质及细胞因子的解毒和清除作用明显下降,各种致病因子更易透过肝脏屏障而进入体循环,损伤全身其他组织器官,促使SAP病情恶化^[2-3]。探讨SAP肝损伤机制对阐明SAP由局部症状发展为全身反应的具体机制具有重要意义。

近年来,随着各种新的医学研究手段迅速发展和广泛应用,人们对SAP认识不断深入,其治疗方案也由单纯的手术治疗发展为手术与非手术治疗并存,个体化的综合治疗。中

医药在SAP非手术治疗中发挥着重要作用。本文就SAP肝损伤机制及其中医药治疗研究进展作一综述。

1 重症急性胰腺炎肝损伤机制

1.1 SAP肝损伤的病因学

SAP导致肝损伤与很多因素有关,目前普遍认为:①胰腺、胆囊和肝脏的位置关系为SAP肝损伤提供了解剖学基础,胰管与胆总管末端汇合成胆道口壶腹,共同开口于十二指肠乳头,若胆道口壶腹梗阻,胆汁逆流入胰管则易引起急性胰腺炎,这是临床上急性胰腺炎的最常见诱因。同时,胰腺组织炎症水肿造成胆管梗阻或引起胆道压力升高,胆道梗阻、胆汁淤滞、胆红素升高均可引起肝损伤;②在急性胰腺炎重症化过程中,损伤的胰腺组织释放大量的蛋白酶、脂肪酶及各种炎症因子,并通过门脉系统进入肝脏,激活肝脏中的枯否细胞(KC)和网状内皮系统,产生瀑布连锁放大效应,引发SIRS^[4];③SAP时周围血管中血管活性多肽类物质浓度升高,使肝内血管扩张,肝血窦充血,血流减慢,肝细胞缺血、缺氧所致的线粒体ATP合成障碍导致肝损害^[5];④SAP时肠黏膜通透性增加,菌群紊乱,肠道细菌和内毒素经过肠黏膜屏障进入血液循环系统,肝脏在清除内毒素时易诱发肝损

收稿日期:2013-03-22;修稿日期:2013-05-20

基金项目:国家自然科学基金项目(81073022);江苏省中医药局科技项目(LZ11190)

作者简介:吴丽(1976—),女,安徽安庆人,南京中医药大学讲师。*通信作者:bccai@hotmail.com

伤。

1.2 促炎反应与抗炎反应失衡对 SAP 肝损伤的影响

肝脏是全身最大的消化器官同时也是重要的免疫器官, SAP 进展过程中, KC 是肝脏炎症反应的发动者及主要参与者。首先, KC 激活后释放大量炎症介质, 参与机体的免疫炎症反应; 其次, KC 分泌的多种趋化因子, 能募集其他免疫细胞到达损伤部位, 加重肝脏的炎症损伤^[6-7]。在 KC 释放的诸多炎症因子中, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 与 IL-6 备受关注, 他们是早期促炎因子, 除直接介导组织炎症损伤外还促进其他细胞因子释放, 介导炎症反应的连锁放大效应。临床上, TNF- α 最早在 SAP 发生半小时后即可检测到, 动物实验研究中, SAP 大鼠模型诱导成功后 2h 内大鼠门静脉中 TNF- α 的浓度即达到极高的水平, 肝组织 TNF- α mRNA 表达显著升高。IL-6 是人体炎症反应急性期蛋白合成的主要诱导物, 能升高白细胞, 增加血管通透性, 激活补体, 介导炎症急性期反应。在最新的一项关于 IL-6 与 SAP 患者并发 SIRS 相关性研究中, 234 例 SAP 患者中 105 例 SIRS 评分大于 3 的患者最终均死亡, 而在疾病进展过程中, 患者的血清 IL-6 水平显著升高, 与 SIRS 评分呈显著相关性^[8]。

SAP 病情进展过程中, 炎症细胞被过度激活, 在产生大量炎性介质同时合成多种抗炎活性因子, 同时许多促炎介质本身就具有抑制免疫功能, 介导机体出现代偿性抗炎反应综合征 (CARS)^[9], 表现为单核细胞数目增加但功能障碍; T 辅助细胞 (Th) 向 Th2 细胞分化, Th1/Th2 比例失衡, 细胞免疫功能抑制, 炎症细胞凋亡增加, IL-4、IL-10、IL-13、SOD 等抗炎介质生成增加, 内源性糖皮质激素和儿茶酚胺的释放增加, 非特异免疫功能强烈抑制等。CARS 被认为是机体的一种自我保护措施, 在一定程度上减轻炎症对机体造成的损害, 但患者常因免疫功能的严重抑制造成无法控制的感染, 甚至危及生命。此外, 持续的免疫抑制又可激发新的代偿性促炎反应, 如此反复发生的 SIRS、CARS 使机体内环境遭到严重破坏, 病情急剧恶化^[10-11]。在肝脏, KC 激活后在分泌多种促炎因子同时也分泌大量抗炎因子 IL-2、IL-10、Fas/FasL 等, 这些细胞因子对肝损伤有一定影响, 但 SAP 并发的肝衰竭是否与 SIRS、CARS 有关, 目前尚未见相关研究报道, 需要进一步深入研究。

1.3 肝实质细胞凋亡与细胞坏死失衡对 SAP 肝损伤的影响

肝细胞不同死亡方式与 SAP 肝损伤的病情轻重直接相关。细胞坏死诱导大量炎性介质生成, 引起炎症瀑布级联反应, 病情加重。反之, 肝细胞凋亡后形成凋亡小体被邻近 KC 清除, 不伴有炎症反应, 肝损伤得到一定程度缓解。两者比例失衡直接影响肝损伤的程度。

SAP 时毒性代谢产物、细胞因子、ROS、胆汁酸可以启动细胞凋亡程序, 诱导凋亡。FasL/Fas 是激发肝细胞凋亡的最主要受体途径^[12], FasL 与肝细胞膜受体 Fas 结合后, 受体尾部“死亡域”(DD) 序列与细胞浆中的 Fas 相关“死亡域”

蛋白 (FADD) 结合, 激活无活性的 caspase-8 蛋白酶原, 通过自我催化生成活性形式的 caspase-8 蛋白酶, 作为 FasL/Fas 介导细胞凋亡的关键启动子, 后者再作用于 caspase-3、6、7 等下游 caspase 家族成员, 形成蛋白酶级联反应, 导致细胞 DNA 断裂, 染色体浓缩、凋亡^[13]。此外, 活化后的 caspase-8 激活线粒体上 Bcl-2 家族的促凋亡蛋白, 导致线粒体膜电势的丧失以及膜通透性的增加, 释放大量的细胞色素 c 到胞质中, 与凋亡酶激活因子-1 等形成凋亡复合体, 进而激活 caspase-9, 并最终导致凋亡效应物 caspase-3 的活化, 引起细胞凋亡。

TNF- α 是另一种重要的细胞凋亡诱导因子, 能直接与肝细胞表面 TNF 受体 1 (TNFR1) 结合, 细胞内形成复合物 I, 包含肿瘤坏死因子受体死亡结构域 (TRADD)、受体相互作用蛋白 (RIP)、TNF 相关因子 2 (TRAF-2)。该复合物促进形成复合物 II, 并最终引发 caspases 级联反应, 诱导细胞凋亡^[14]。此外, TNF 与其受体结合还能促进细胞溶酶体组织蛋白酶释放入胞浆, 组织蛋白酶 B 已被证实可以激活 caspases, 诱发细胞凋亡^[15]。

与凋亡不同, 坏死主要是由于细胞新陈代谢过程被破坏, ATP 耗损而导致细胞被动性死亡。以细胞肿胀, 出现空泡, 核溶解, 核碎裂, 同时伴有细胞膜破裂和代谢产物泄漏为特征。常涉及大片细胞, 触发明显的炎症反应^[16-18]。目前研究认为, ROS 积聚导致线粒体功能障碍、ATP 生成受阻被认为是细胞坏死的直接原因^[19-20]。

在 SAP 肝组织病理中, 同时存在上述两种细胞死亡模式, 但以何种死亡方式占据主导地位仍不明确, 不同的研究结果不尽相同。虽然细胞坏死能促发炎症连锁反应易导致肝衰竭, 但也有研究表明, 大量的肝细胞凋亡同样可以导致肝衰竭^[21]。有研究认为, 两种细胞死亡模式在信号传导机制上存在一些共同点, 他们的中心环节都是线粒体功能障碍, 因此凋亡与坏死是同样的促发因素、同样传导信号路径导致的不同结果^[22]。在一定条件下, 细胞凋亡可触发继发性细胞坏死, 炎症细胞浸润。还有研究认为, 细胞凋亡和细胞坏死分子机制上的关键区别在于 ATP, 一旦信号传导中造成 ATP 耗损严重, 细胞将发生坏死^[23]。但两者之间具体的调节机制仍不明确, 还有待深入研究。

2 中医药对 SAP 肝损伤的治疗作用研究

SAP 是一个病情发展凶险, 临床表现多样的复杂病症, 外科手术曾经是 SAP 的主要治疗手段, 但往往不仅不能终止 SAP 病程, 还会加重全身循环代谢紊乱, 增加外源性感染机会。因此, 在 SAP 发病早期普遍采用内科综合治疗措施, 包括及时充分的体液复苏、胰腺休息、控制炎症反应、保护和改善胃肠道功能及去除病因等。在我国, 中西医结合是 SAP 非手术治疗方案中的重要组成部分, 越来越多的临床与实验研究表明, 中药在调节机体炎症反应、增强肠黏膜屏障功能、减少并发症等方面有良效, 能显著降低 SAP 的并发症、手术率及死亡率^[24]。

2.1 单味中药及有效成分在治疗 SAP 肝损伤中的应用

大黄作为通腑攻下的代表药广泛应用于 SAP 的治疗,其疗效肯定,能显著缩短患者腹痛缓解时间,降低并发症发生率,多项研究表明,大黄及其有效成分大黄素能够保护肠道黏膜屏障,避免刺激 NF- κ B、ICAM-1 和炎症细胞因子过度表达,减轻胰外器官损伤,遏制多脏器衰竭的发生^[25-26]。王刚等^[27]实验表明,早期肠内营养联合生大黄可显著降低血内毒素(LPS)、丙二醛(MDA)的浓度和肝脏髓过氧化物酶(MPO)的活性,增加肝脏血流灌注,阻止肝细胞广泛缺血、坏死。雷公藤内脂醇是雷公藤植物纯化制剂,抗炎和免疫抑制作用较强,能够抑制 NF- κ B 活性以及 TNF、IL-1、IL-6、IL-8 等炎症介质的产生,抑制吞噬细胞的吞噬功能,从而减轻 SAP 肝损伤病理改变^[28]。此外,有研究表明,红花注射液能降低 SAP 患者 APACHE-II 评分,降低血淀粉酶及 C-反应蛋白水平,改善肝功能,降低病死率^[29]。

2.2 复方中药在治疗 SAP 肝损伤中的应用

大黄甘草汤是《金匱要略》中的名方,具有泻下通便、活血祛瘀、逐腐解毒之功。孔祥才等研究结果提示:大黄甘草汤可以快速降低大鼠肝脏组织 NF- κ B 的表达,降低血清及肝脏组织中 IL-6、TNF- α 的表达水平,升高血清及肝组织中 IL-10 表达水平,改善胰腺及肝脏组织的损伤,减缓甚至可部分阻断 SAP 病情的发展^[30]。

大黄附子汤亦源自《金匱要略》,由大黄、附子、细辛组成,具有温阳止痛、通腑化瘀的功效,是中医治疗 SAP 等急危重症的常用方剂。研究显示大黄附子汤能抑制胰酶释放,保护腺泡细胞,抑制多种细胞因子释放^[31]。

清胰汤也是临床治疗 SAP 的复方中药,其在对全身组织器官的保护方面疗效较为肯定。动物及临床研究表明清胰汤可通过抑制 PLA2 活性及炎症相关细胞的 NF- κ B、Caspase-1 等活化,下调多种炎症因子的表达,多途径、多靶点作用于相应组织器官,从而减轻胃、肠、肝、肾等器官的损伤,降低死亡率^[32]。

此外,有研究显示,复方中药清胰 II 号颗粒剂^[33]、金黄益胆颗粒^[34]、参附注射液^[35]等制剂可明显降低 SAP 大鼠血中炎症细胞因子水平,有效减少肝组织损伤,降低血清肝损伤生化指标。

3 总结与展望

综上所述,SAP 引起的肝损伤是在全身性炎症反应状态下的一种局部器官损害,同时影响疾病的发展。治疗上应从大局着眼,在保护肝脏治疗的同时采用个体化综合治疗的原则,从根本上控制肝损伤的发病基础。中医药多靶点、多途径的作用特点在保护肝脏等胰外器官方面具有明显优势,但值得注意的是,由于中药对 SAP 治疗缺少大规模、多中心、随机双盲对照实验,其对 SAP 并发症及病死率的影响仍需进一步研究,其具体作用机制还需要进一步深入研究。我们相信,随着对中药宝库的不断深入挖掘,结合中医的辨证,用通腑泻下、活血化瘀、清肝利胆、清热解毒等治法加强对

SAP 的干预,中医药势必成为 SAP 治疗的积极手段之一。

参考文献:

- [1] Bhatia M. Acute pancreatitis as a model of SIRS[J]. Front Biosci, 2009, 14(1): 2042-2050.
- [2] 唐伟,张小明,黄小华,等. 磁共振成像评价急性胰腺炎的严重程度与肝功能的相关性研究[J]. 磁共振成像, 2010, 1(1): 46-49. Tang W, Zhang XM, Huang XH, et al. Correlation between the severity of acute pancreatitis on MR imaging and liver function[J]. Chin J Magn Reson Imag, 2010, 1(1): 46-49.
- [3] Liang J, Zhou Y, Wang Z, et al. Relationship between liver damage and serum levels of IL-18, TNF-alpha and NO in patients with acute pancreatitis[J]. Journal of Southern Medical University, 2010, 30(8): 1912-1914.
- [4] Hoyos S, Granell S, Heredia N, et al. Influence of portal blood on the development of systemic inflammation associated with experimental acute pancreatitis[J]. Surgery, 2005, 137(2): 186-191.
- [5] 于洪海,冯志杰,刘迎迎. P 物质及其受体拮抗剂对大鼠急性胰腺炎相关性肝损伤的影响[J]. 中华消化杂志, 2009, 29(7): 489-490. Yu HH, Feng ZJ, Liu YY. Effects of substance P and its receptor antagonist on the correlation between liver injury and acute pancreatitis of rats[J]. Chin J Dig, 2009, 29(7): 489-490.
- [6] Folch-Puy E. Importance of the liver in systemic complications associated with acute pancreatitis: the role of Kupffer cells[J]. J Pathol, 2007, 211(4): 383-388.
- [7] Shrivastava P, Bhatia M. Essential role of monocytes and macrophages in the progression of acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(32): 3995-4002.
- [8] Gregoric P, Pavle G, Sijacki A, et al. SIRS score on admission and initial concentration of IL-6 as severe acute pancreatitis outcome predictors[J]. Hepatogastroenterology, 2010, 57(98): 349-353.
- [9] Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome[J]. Thromb Haemost, 2009, 101(1): 36-47.
- [10] van der Poll T, Meijers JC. Systemic inflammatory response syndrome and compensatory anti-inflammatory response syndrome in sepsis[J]. J Innate Immun, 2010, 2(5): 379-380.
- [11] Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients[J]. Clin Chest Med, 2008, 29(4): 617-625.
- [12] Najimi M, Smets F, Sokal E. Hepatocyte apoptosis[J]. Methods Mol Biol, 2009, 481(6): 59-74.
- [13] Gallagher SF, Peng Y, Haines K, et al. Fas/FasL play a central role in pancreatitis-induced hepatocyte apoptosis[J]. J Gastrointest Surg, 2005, 9(4): 467-474.
- [14] Eum HA, Billiar TR. TNF/TNF receptor 1-mediated apoptosis in hepatocytes[J]. Adv Exp Med Biol, 2011, 691(8): 617-624.
- [15] Baskin-Bey ES, Canbay A, Bronk SF, et al. Cathepsin B inactivation attenuates hepatocyte apoptosis and liver damage in

- steatotic livers after cold ischemia-warm reperfusion injury[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 288(2): G396-G402.
- [16] Golstein P, Kroemer G. Cell death by necrosis: towards a molecular definition[J]. *Trends Biochem Sci*, 2007, 32(1): 37-43.
- [17] Degterev A, Yuan J. Expansion and evolution of cell death programmes[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(5): 378-390.
- [18] Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(1): 3-11.
- [19] He S, Wang L, Miao L, et al. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF- α [J]. *Cell*, 2009, 137(6): 1100-1111.
- [20] Choi K, Kim J, Kim GW, et al. Oxidative stress-induced necrotic cell death via mitochondria-dependent burst of reactive Oxygen species[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2009, 6(4): 213-222.
- [21] Singhal S, Jain S, Kohaar I, et al. Apoptotic mechanisms in fulminant hepatic failure: potential therapeutic target[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2009, 17(4): 282-285.
- [22] Lemasters JJ. Dying a thousand deaths: redundant pathways from different organelles to apoptosis and necrosis[J]. *Gastroenterol*, 2005, 129(1): 351-360.
- [23] Latta M, Künstle G, Lucas R, et al. ATP-depleting carbohydrates prevent tumor necrosis factor receptor 1-dependent apoptotic and necrotic liver injury in mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 321(3): 875-883.
- [24] 王振东, 杨国红. 重症急性胰腺炎中医临床研究进展[J]. *中国中医药信息杂志*, 2010, 17(S1): 101-103.
- Wang ZD, Yang GG. Clinical research progress in severe acute pancreatitis of traditional Chinese Medicine [J]. *Chin J Integr Tradit Chin Med*, 2010, 17(S1): 101-103.
- [25] 赵雪卿, 刘晓红. 大黄对急性胰腺炎的多靶点治疗作用[J]. *胃肠病学*, 2003, 8(5): 316-318.
- Zhao YQ, Liu XG. The therapeutic effect of Rhubarb in treating multiple targets of acute pancreatitis [J]. *Chin J Gastroenterol*, 2003, 8(5): 316-318.
- [26] 潘亮, 袁耀宗, 章永平, 等. 大黄素诱导 AP 腺泡细胞凋亡机制的实验研究[J]. *胰腺病学*, 2002, 2(4): 214-216.
- Pan L, Yuan YZ, Zhang YP, et al. Mechanisms of emodin in apoptosis of pancreatic cells in acute pancreatitis in rats[J]. *Chin J Pancreatol*, 2002, 2(4): 214-216.
- [27] 王刚, 孙备, 孟庆辉, 等. 早期肠内营养联合生大黄对大鼠急性坏死性胰腺炎肝损伤的影响[J]. *胰腺病学*, 2007, 7(2): 104-106.
- Wang G, Sun B, Meng QH, et al. Effect of enteral nutrition plus rhubarb on hepatic injury in rats acute necrotizing pancreatitis in the early stage[J]. *Chin J Pancreatol*, 2007, 7(2): 104-106.
- [28] 赵永福, 翟文龙, 张水军, 等. 雷公藤内脂醇对大鼠重症急性胰腺炎肝损伤的保护作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2005, 22(6): 689-691.
- Zhao YF, Zhai WL, Zhang SJ, et al. Protection of triptolide against liver injury in severe acute pancreatitis rats[J]. *Chin J Exp Surg*, 2005, 22(6): 689-691.
- [29] 吴天军. 红花佐治重症急性胰腺炎肝损伤的临床研究[J]. *医药论坛杂志*, 2011, 32(19): 100-101.
- Wu TJ. Efficacy of Honghua injection in treatment of hepatic injury of severe acute pancreatitis[J]. *J Med Forum*, 2011, 32(19): 100-101.
- [30] 孔祥才, 张方信, 陈嘉屿, 等. 大黄甘草汤对大鼠重症急性胰腺炎并发肝损伤时核因子- κ B 及细胞因子的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2010, 18(2): 82-85.
- Kong XC, Zhang FX, Chen JY, et al. Effect of Rhubarb Licorice Root decoction on the expressions of NF- κ B protein and cytokines in severe acute pancreatitis combined with hepatic injury [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Dig*, 2010, 18(2): 82-85.
- [31] 吴丽, 刘晓, 蔡皓, 等. 大黄附子汤对重症急性胰腺炎大鼠 STAT3 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(4): 933-937.
- Wu L, Liu X, Cai H, et al. Effects of Dahuangfuzi Decoction on the STAT3 expression in pancreatic tissue of rats with severe acute pancreatitis[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2012, 27(4): 933-937.
- [32] 朱国英, 李永渝, 李学礼. 急性胰腺炎大鼠胰、肝组织 I κ B α 的表达及中药新清胰汤的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2006, 22(12): 2438-2442.
- Zhu GY, Li YY, Li XL. Effect of new Qingyi Tang decoction on expression of inhibitor kappa B α in pancreas and liver tissues of rats with acute pancreatitis[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2006, 22(12): 2438-2442.
- [33] 张华甫, 兑丹华. 清胰 II 号颗粒剂对大鼠重症急性胰腺炎肝损伤的保护作用[J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(8): 929-931.
- Zhang HF, Dui DH. Protection action of Qingyi II drug granules against liver injury in severe acute pancreatitis rats[J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2011, 20(8): 929-931.
- [34] 赵立新, 马向明, 曹立瀛, 等. 金黄益胆颗粒对大鼠重症急性胰腺炎肝损伤的保护作用[J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(25): 2654-2659.
- Zhao LX, Ma XM, Cao LY, et al. Protective effect of Jinhuangyidan Granules on liver injury in rats with severe acute pancreatitis[J]. *World Chin J Dig*, 2011, 19(25): 2654-2659.
- [35] 邹忠东, 张再重, 唐力军, 等. 参附注射液对大鼠重症急性胰腺炎及其肝损伤的保护作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2009, 18(3): 228-232.
- Zou ZD, Zhang ZC, Tang LJ, et al. The protective effect of shenfu injection on liver injury in rats with severe acute pancreatitis[J]. *Chin J Genl Surg*, 2009, 18(3): 228-232.

(编辑: 叶亮)