

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.11.010

PPAR γ 激动剂干预对急性胰腺炎小鼠肝损伤的影响*马增翼¹, 许刚¹, 于文光², 田克立^{2 Δ}

(1. 济南军区第 456 医院, 济南 250031; 2. 山东大学医学院, 济南 250012)

[摘要] **目的** 探讨过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 激动剂罗格列酮对急性胰腺炎小鼠肝损伤的影响并对其机制进行初步研究。**方法** 72 只健康雄性昆明小鼠分为 3 组, 急性胰腺炎组 (AP 组)、罗格列酮预处理组 (AP-ROS 组) 和生理盐水组 (NS 组), 每组 24 只。分别于建模后 6 h、12 h 和 24 h 处死小鼠, 全自动生化分析仪检测血清淀粉酶、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平。运用 RT-PCR 方法检测肝脏组织 NF- κ B 和 PPAR γ mRNA 表达, 应用 Western blot 技术检测肝脏组织 PPAR γ 和 NF- κ B p65 蛋白表达。**结果** 小鼠血清淀粉酶、ALT 和 AST 水平在相对应的各时间点 AP 组比 NS 组明显升高 ($P < 0.01$), AP-ROS 组较 AP 组明显降低 ($P < 0.01$)。AP 组肝脏组织 PPAR γ mRNA 和蛋白表达在建模后 6 h 和 12 h 均低于 NS 组 ($P < 0.05$); AP-ROS 组 PPAR γ mRNA 和蛋白表达在各时间点均明显高于 AP 组和 NS 组 ($P < 0.01$)。AP 组肝脏组织 NF- κ B mRNA 和 NF- κ B p65 蛋白表达水平在各时间点与 AP-ROS 组和 NS 组相比较均升高 ($P < 0.01$)。**结论** NF- κ B 与小鼠急性胰腺炎肝损伤有明显关系, PPAR γ 在肝损伤中的表达受到抑制; 罗格列酮在 AP 早期能增强 PPAR γ 表达, 抑制 NF- κ B 的表达。

[关键词] 核因子- κ B; 急性胰腺炎; 肝损伤; 雨蛙肽; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ **[中图分类号]** R34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)11-1473-04The effect of PPAR γ agonists in acute pancreatitis with hepatic injury*Ma Zengyi¹, Xu Gang¹, Yu Wenguang², Tian Keli^{2 Δ}

(1. 456th Hospital of Ji'nan Military Region, Jinan, Shandong 250031, China;

2. School of Medicine, Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China)

[Abstract] **Objective** To observe the peroxidase body growth activated receptor γ (PPAR γ) agonist rosiglitazone on acute pancreatitis in mice with hepatic injury and to investigate the mechanism of hepatic injury. **Methods** Seventy-two male Kunming mice were randomly allocated into three groups (24 cases for each group): acute pancreatitis group (AP group), rosiglitazone group (AP-ROS group), saline group (NS group). Mice were killed at 6, 12 and 24 h after induction of acute pancreatitis. Serum amylase, ALT and AST activities were measured. The expressions of NF- κ B and PPAR γ mRNA were assessed by RT-PCR. The expressions of NF- κ B and PPAR γ protein were assessed by Western blot. **Results** Compared with NS group, serum amylase, ALT and AST levels at each time point significantly increased in AP group ($P < 0.01$); serum amylase, ALT and AST levels in AP-ROS group were significantly lower than those in AP group ($P < 0.01$). Compared with NS group, the expressions of liver PPAR γ mRNA and protein in AP group were markedly lower at 6 h and 12 h ($P < 0.05$), and the expressions of PPAR γ mRNA and protein in AP-ROS group were significantly higher than those in NS group and AP group ($P < 0.01$). The expressions of liver NF- κ B mRNA and NF- κ B p65 protein in AP group were significantly higher than those in NS group and AP-ROS group at all time points ($P < 0.01$). **Conclusion** There are clear relationships between NF- κ B and hepatic injury in acute pancreatitis. The expressions of PPAR γ in injured hepatic decreased. Rosiglitazone can increase the expressions of PPAR γ and prevent the expressions of NF- κ B in hepatic during the early phase of acute pancreatitis.

[Key words] NF- κ B; acute pancreatitis; hepatic injury; cerulein; peroxidase body growth activated receptor γ

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是临床上的一种常见病, 近年来发病率逐渐上升^[1]。AP 患者的严重程度不一, 80% 的患者为轻型胰腺炎, 20% 的患者发展为重型急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP), 病死率可高达 29.8%, 其中肺、肝、肾等多器官功能衰竭是导致死亡的主要原因, 尤以肝衰竭的病死率最高, 可达到 83%^[2-5]。研究表明核因子- κ B (NF- κ B) 是一种具有多向转录调节作用的蛋白质, 能促进促炎因子基因的表达, 在炎症反应中起着重要的调控作用^[6-7]。过氧化

物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 是一类依赖配体活化的转录因子, 许多研究表明 PPAR γ 通过抑制 NF- κ B 的活化来发挥抗炎作用^[8-10]。本实验通过建立雨蛙肽诱导的小鼠急性胰腺炎模型, 观察 NF- κ B 和 PPAR γ 在 AP 和药物干预后肝脏中的表达情况, 探讨 AP 肝功能损伤机制及新的治疗途径。

1 材料与方法

1.1 实验材料 雨蛙肽购自美国 Sigma 公司, 罗格列酮购自 CAYMAN CHEMICAL COMPANY, Trizol 试剂盒购自 In-

vitrogen 公司, RT-PCR 逆转录试剂盒购自 Fermentas 公司, 鼠抗 NF- κ Bp65 和 PPAR γ 单克隆抗体和兔抗 β -actin 单克隆抗体均购自 Santa Cruz 公司, 辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠 IgG 和山羊抗兔 IgG 均购自金思特科技有限公司, PIPA 裂解液和 BCA 蛋白定量试剂盒均购自盖宁生物科技(北京)有限公司。

1.2 方法

1.2.1 实验动物模型与分组 健康雄性昆明小鼠 72 只, 体重(30 \pm 2)g, 购自山东大学实验动物中心。将 72 只健康雄性昆明小鼠分为 3 组, 即急性胰腺炎组(AP 组)、罗格列酮预处理组(AP-ROS 组)和生理盐水组(NS 组), 每组各 24 只。实验前小鼠禁食 12 h, 自由饮水。AP 组小鼠腹腔注射雨蛙肽(50 μ g/kg), 1 h 注射 1 次, 共注射 7 次。AP-ROS 组在建立 AP 模型前 30 min 腹腔内按 10 mg/kg 体质量注入罗格列酮。NS 组用与 AP 组相同容积的生理盐水腹腔内注射。

1.2.2 血清学检测 各组动物分别在模型制备后的 6、12、24 h, 摘眼球取血, 静置 60 min, 血液凝固后, 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清, 采用 TOSHIBA-40FR 全自动生化分析仪测定血清淀粉酶、ALT 和 AST 水平, 结果以国际单位(U/L)表示。

1.2.3 组织学检查 取血后引颈脱臼处死并解剖小鼠, 沿前正中中线剪开胸腹膜, 收集小鼠胰腺和肝脏组织, 一部分用于组织病理学检查, 另一部分迅速置入冻存管内放入液氮冻存, 用于进行 RT-PCR 和 Western blot 实验。

1.2.4 肝脏组织 NF- κ B 和 PPAR γ mRNA 表达测定 肝脏组织总 RNA 按 Trizol 试剂盒说明书提取, 紫外分光光度计测定总 RNA 含量及 A_{260}/A_{280} 值(A_{260}/A_{280} 在 1.8~2.0)。逆转录反应按 RevertAidTM First Strand cDNA Synthesis 试剂盒(Invitrogen 公司)说明书进行, 合成 cDNA。PCR 反应体系(50 μ L): 双蒸水 37.5 μ L, 10 mmol/L dNTP 1 μ L, 10 \times PCR buffer 5 μ L, 25 mmol/L MgCl₂ (加之前要摇匀) 3 μ L, 上下游引物各 1 μ L, 模板 cDNA 1 μ L。PPAR γ 引物序列为: 上游引物 5'-CGT GAT GGA AGA CCA CTC GC-3', 下游引物 5'-AAC CTG ATG GCA TTG TGA GA-3', 扩增产物长度约 477 bp; β -actin 引物序列为: 上游引物 5'-TGG TGG GAA TGG GTC AGA-3', 下游引物 5'-ACG GTT GGC CTT AGG GTT-3', 扩增产物长度约 218 bp; NF- κ B 引物序列为: 上游引物 5'-GTG ACA AGC CTG TAG CC-3', 下游引物 3'-CCA GAT GAA ACC CTA GTA A-5', 扩增产物长度约 867 bp。PCR 反应条件: 94 $^{\circ}$ C 30 s, 56 $^{\circ}$ C 45 s, 72 $^{\circ}$ C 1 min, 共 35 个循环。PCR 扩增产物进行 1% 琼脂糖凝胶电泳, 利用 AlphaImager2200 软件进行扩增条带灰度测定, 将 PPAR γ 、NF- κ B 扩增条带的扫描灰度值与内参照 β -actin 的灰度值的比值(即 ratio 值)作为该基因 RNA 的表达指数。

1.2.5 Western blot 检测 PPAR γ 和 NF- κ B 蛋白表达 组织蛋白质按 PIPA 裂解液(盖宁生物科技有限公司)说明书提取, 蛋白质浓度测定按 BCA 蛋白定量试剂盒(盖宁生物科技有限公司)说明书操作。每个标本取 20 μ g 总蛋白上样, 以 10% 丙烯酰胺凝胶进行 SDS-PAGE 电泳分离后, 恒电流转移到硝酸纤维素膜上, 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h。以 1:1 000 稀释的小鼠抗 PPAR γ 、NF- κ B 和兔抗 β -actin 单克隆抗体室温轻摇杂交 6 h, 以 1:4 000 稀释的辣根过氧化物酶山羊抗小鼠和山羊抗兔二抗室温轻摇杂交 2 h, 用 ECL 发光试剂盒进行化学发光, 显影, 定影, 最后进行凝胶图像分析, 结果以目的蛋白灰度值与内参蛋白灰度值的比值来表示。

1.3 统计学处理 所有计量资料均采用 SPSS13.0 统计软件进行分析处理, 结果均采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 *t* 检验和单因素方差分析进行分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清淀粉酶变化 AP 组和 AP-ROS 组在各时间点的血清淀粉酶水平均高于 NS 组(P<0.01), 其中 12 h 血清淀粉酶水平最高, AP-ROS 组各时间点血清淀粉酶水平均显著低于 AP 组(P<0.01), 见表 1。

表 1 各组血清淀粉酶水平比较($\bar{x}\pm s$, U/L)

组别	n	6 h	12 h	24 h
NS 组	24	531.00 \pm 56.22	537.25 \pm 57.02	529.50 \pm 59.08
AP 组	24	2 023.13 \pm 228.31	2 826.00 \pm 249.43	1 567.25 \pm 182.19
AP-ROS 组	24	1 530.50 \pm 202.72	1 976.63 \pm 241.93	970.00 \pm 139.71

2.2 药物干预对小鼠血清 ALT 和 AST 的影响 与 NS 组相比, AP 组和 AP-ROS 组小鼠血清 ALT 和 AST 水平在各时点均升高, 差异有统计学意义(P<0.01)。AP-ROS 组与 AP 组相比较, 血清 ALT 和 AST 水平均明显下降(P<0.05), 见表 2。

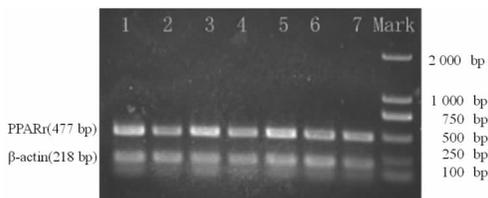
2.3 药物干预对小鼠肝脏组织 PPAR γ 和 NF- κ B mRNA 表达的影响 AP 组肝脏组织 PPAR γ mRNA 表达水平在制模后各时点较 NS 组降低, 在 6 h 和 12 h 两个时点差异有统计学意义(P<0.05), AP-ROS 组肝脏组织 PPAR γ mRNA 表达水平在造模后各时点明显高于 AP 组和 NS 组, 且差异有统计学意义(P<0.01), 见表 3、图 1。AP 组肝脏组织 NF- κ B mRNA 表达水平在各时点与 NS 组相比较均升高, 其中以 12 h 时升高最显著(P<0.01); AP-ROS 组肝脏组织 NF- κ B mRNA 表达的变化趋势与 AP 组相似, 但各时点 NF- κ B mRNA 表达量均低于同时点 AP 组, 二者比较差异有统计学意义(P<0.01), 见表 3、图 2。

表 2 药物干预对小鼠血清 ALT 和 AST 水平的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	n	6 h		12 h		24 h	
		ALT	AST	ALT	AST	ALT	AST
NS 组	24	38.75 \pm 6.45	117.86 \pm 13.02	40.00 \pm 6.74	126.25 \pm 12.87	39.75 \pm 8.08	123.00 \pm 13.70
AP 组	24	96.25 \pm 11.52	257.13 \pm 15.07	134.86 \pm 12.67	415.75 \pm 22.14	87.25 \pm 11.32	247.63 \pm 12.43
AP-ROS 组	24	78.88 \pm 8.44	212.75 \pm 15.01	94.63 \pm 8.63	286.00 \pm 14.06	64.50 \pm 7.50	193.75 \pm 16.22

表 3 肝脏组织 PPAR γ 和 NF- κ B mRNA 表达 ($\bar{x} \pm s, n = 24$)

组别	PPAR γ mRNA			NF- κ B mRNA		
	6 h	12 h	24 h	6 h	12 h	24 h
NS 组	0.86 \pm 0.07	0.87 \pm 0.08	0.85 \pm 0.07	0.27 \pm 0.03	0.26 \pm 0.04	0.25 \pm 0.04
AP 组	0.73 \pm 0.05	0.70 \pm 0.06	0.81 \pm 0.09	0.70 \pm 0.06	0.89 \pm 0.08	0.61 \pm 0.05
AP-ROS 组	1.05 \pm 0.07	1.07 \pm 0.08	1.01 \pm 0.07	0.54 \pm 0.05	0.56 \pm 0.06	0.44 \pm 0.04

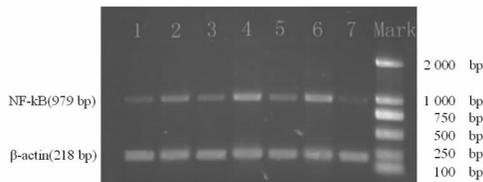


1: AP-ROS 组 24 h; 2: AP 组 24 h; 3: AP-ROS 组 12 h; 4: AP 组 12 h; 5: AP-ROS 组 6 h; 6: AP 组 6 h; 7: NS 组 6 h。

图 1 小鼠肝脏组织 PPAR γ mRNA 的表达

2.4 药物干预对小鼠肝脏组织 PPAR γ 和 NF- κ Bp65 蛋白表达的影响 Western blot 方法检测了小鼠肝脏组织内的 PPAR γ 蛋白表达, 结果发现 AP 组 PPAR γ 蛋白表达在各时点均较 NS 组低 ($P < 0.05$); AP-ROS 组肝脏组织 PPAR γ 蛋白表

达在各时点均比 AP 组和 NS 组高 ($P < 0.01$), 见表 4、图 3。肝脏组织 NF- κ Bp65 蛋白在各时点检测的表达结果均为: AP 组 > AP-ROS 组 > NS 组, 在各时点各组间均差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4、图 4。

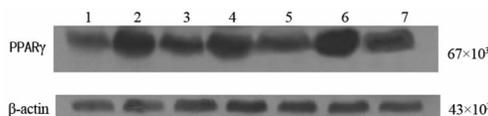


1: AP-ROS 组 24 h; 2: AP 组 24 h; 3: AP-ROS 组 12 h; 4: AP 组 12 h; 5: AP-ROS 组 6 h; 6: AP 组 6 h; 7: NS 组 6 h。

图 2 小鼠肝脏组织 NF- κ B mRNA 的表达

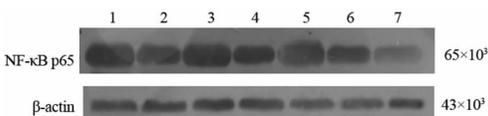
表 4 肝脏组织 PPAR γ 和 NF- κ Bp65 蛋白表达 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PPAR γ			NF- κ Bp65		
		6 h	12 h	24 h	6 h	12 h	24 h
NS 组	24	2.36 \pm 0.12	2.31 \pm 0.15	2.38 \pm 0.16	1.38 \pm 0.16	1.40 \pm 0.12	1.43 \pm 0.14
AP 组	24	2.09 \pm 0.08	2.04 \pm 0.09	2.13 \pm 0.11	3.67 \pm 0.29	4.08 \pm 0.40	3.27 \pm 0.18
AP-ROS 组	24	3.27 \pm 0.19	3.29 \pm 0.16	3.09 \pm 0.21	2.78 \pm 0.21	2.93 \pm 0.23	2.41 \pm 0.22



1: AP-ROS 组 24 h; 2: AP 组 24 h; 3: AP-ROS 组 12 h; 4: AP 组 12 h; 5: AP-ROS 组 6 h; 6: AP 组 6 h; 7: NS 组 6 h。

图 3 小鼠肝脏组织 PPAR γ 蛋白表达



1: AP-ROS 组 24 h; 2: AP 组 24 h; 3: AP-ROS 组 12 h; 4: AP 组 12 h; 5: AP-ROS 组 6 h; 6: AP 组 6 h; 7: NS 组 6 h。

图 4 小鼠肝脏组织 NF- κ Bp65 蛋白表达

3 讨 论

AP 常伴有全身性炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 发生, 若得不到有效的控制, 可并发多器官功能衰竭综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 最终危及生命。肝脏具有物质代谢、分泌、排泄和生物转化等功能且其血供丰富, 因此在 AP 时非常容易合并肝损伤。肝脏是 AP 时胰外受损的主要器官之一, 80% 患者有肝功

能损害^[11]。肝脏损害程度与 AP 严重程度密切相关, 且影响其病程和预后。本实验通过建立雨蛙肽诱导的小鼠 AP 模型, 观察 NF- κ B 和 PPAR γ 在 AP 和药物干预后肝脏中的表达情况, 探讨 AP 肝功能损伤机制及新的治疗途径。实验结果表明: 与 NS 组相比, AP 组和 AP-ROS 组小鼠血清淀粉酶、ALT 和 AST 水平均明显升高, 说明雨蛙肽诱导的小鼠 AP 发展过程中发生了肝功能损害; 但应用罗格列酮后小鼠血清淀粉酶、ALT 和 AST 升高的程度明显低于 AP 组, 说明罗格列酮能有效地减轻 AP 小鼠肝损伤的程度。

NF- κ B 通常以同源或异源二聚体形式与其抑制蛋白 I κ Bs 非共价结合形成复合物, 其中以 p50/p65 异源二聚体最常见, 以无活性的形式存在于体内大多数细胞的细胞质中。当受到一定刺激后, NF- κ B 活化后进入细胞核内, 诱导和协调靶基因表达。许多研究已表明, 在炎症反应中可观察到 NF- κ B 的活性增强, 若抑制其活性则可阻止病程的进一步发展, 有助于炎症尽早消退。Dunn 等^[11]通过动物实验发现, 在 AP 早期的胰腺提取物中, NF- κ B DNA 结合活性明显增强, 抑制 NF- κ B 活性可阻止淀粉酶水平升高, 促进炎症恢复。Sato 等^[12]采用 EMSA 法检测了牛黄胆酸盐所致 SAP 小鼠腹膜和肺泡巨噬细胞中的 NF- κ B 活化情况, 结果发现 NF- κ B 在造模后 6 h 就出现活化, 认为在 SAP 早期阶段阻止 NF- κ B 活动是防止多器官

功能衰竭引起死亡的一种有效方法。为了探讨 NF- κ B 是否参与了实验性小鼠胰腺炎造成的肝损伤。本实验用雨蛙肽复制小鼠 AP 模型,系统观测了 NS 组、AP 组、AP-ROS 组小鼠肝脏组织中 NF- κ B 的 mRNA 和 NF- κ B p65 蛋白表达情况,结果显示:NS 组肝脏组织 NF- κ B 微弱表达;AP 组肝脏组织中 NF- κ B 表达明显升高,以 12 h 升高最为显著,说明 AP 时肝脏组织中 NF- κ B 被活化;AP-ROS 组小鼠肝脏 NF- κ B 的表达则明显低于 AP 组,表明 ROS 对 AP 小鼠肝脏 NF- κ B 表达有抑制作用。近年来一系列实验证实,几种炎症介质(如 IL-6、IL-8、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1 等)与局部和系统组织损害有关,NF- κ B 的活化能增加这些引起体内免疫和炎症反应介质的表达^[13-14]。作者推测 NF- κ B 活性在 AP 时肝脏中被抑制的同时,也影响其他生物活性物质的进一步表达,从而阻止对其他脏器组织的损害。

近年研究发现 PPAR γ 除参与糖和脂肪代谢、免疫调节、细胞生长和分化等过程外,还在炎症反应中发挥着重要作用。Rollins 等^[15]通过小鼠 AP 模型实验发现,预先用 PPAR γ 激动剂能减轻 AP 的严重程度且呈剂量依赖性关系,认为 PPAR γ 在 AP 早期阶段的炎症级联中起着直接作用。Ivashchenko 等^[16]的研究发现雨蛙肽对胰脏上皮 PPAR γ 敲除小鼠所致炎症加重,且罗格列酮在水肿、巨噬细胞浸润和促炎细胞因子的表达方面的抗炎效应与对照组相比显著减弱,提示胰脏上皮 PPAR γ 在抑制炎症过程中发挥重要作用。本试验结果显示,PPAR γ 在 AP 组肝脏中表达明显降低,用罗格列酮干预后,PPAR γ 表达量显著升高,得出结论与国外研究一致。

总之,本研究结果表明,肝脏 NF- κ B 参与并能加重 AP 时肝损伤过程,罗格列酮有可能通过激活 PPAR γ 的活性、抑制 NF- κ B 的活化起到减轻肝脏损伤程度的作用,研究结果为 AP 治疗提供新的思路。对于肝脏损伤对 AP 恶化的影响及罗格列酮对 NF- κ B 抑制的具体机制值得进一步探讨。

参考文献

- [1] Bhatia M, Brady M, Shokuchi S, et al. Inflammatory mediators in acute pancreatitis[J]. *J Pathol*, 2000, 190(2): 117-125.
- [2] Lund H, Tonnesen H, Tonnesen MH, et al. Long-term recurrence and death rates after acute pancreatitis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2006, 41(3): 234-238.
- [3] Williams M, Simms HH. Prognostic usefulness of scoring systems in critically ill patients with severe acute pancreatitis[J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(10): 901-907.
- [4] 陈畅, 张文俊, 刘岩, 等. 重症急性胰腺炎 24 例死亡病例分析[J]. *中华消化杂志*, 2007, 27(6): 382-384.
- [5] Halonen KI, Pettila V, Leppaniemi AK, et al. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(6): 1274-1279.
- [6] Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences[J]. *Cell*, 1986, 46(5): 705-716.
- [7] Daniel SS, Gabriel P, Mei L, et al. 15-Deoxy-D12, 14-prostaglandin J2 inhibits multiple steps in the NF- κ B signaling pathway[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 97(9): 4844-4849.
- [8] Gabriel P, Amy LF, Sumito O, et al. A sumoylation-dependent pathway mediating transrepression of inflammatory response genes by PPAR γ [J]. *Nature*, 2005, 437(7059): 759-763.
- [9] Yi JH, Park SW, Kapadia R, et al. Role of transcription factors in mediating post-ischemic cerebral inflammation and brain damage [J]. *Neurochem Int*, 2007, 50(7/8): 1014-1027.
- [10] Blamey SL, Imrie CW, Neill J, et al. Prognostic factors in acute pancreatitis[J]. *Gut*, 1984, 25(12): 1340-1346.
- [11] Dunn JA, Li C, Ha T, et al. Therapeutic modification of nuclear factor- κ B binding activity and tumor necrosis factor- α gene expression during acute biliary pancreatitis[J]. *Am Surg*, 1997, 63(12): 1036-1043.
- [12] Satoh A, Shimosegawa T, Fujita M, et al. Inhibition of nuclear factor- κ B activation improves the survival of rats with taurocholate pancreatitis[J]. *Gut*, 1999, 44(2): 253-258.
- [13] Xue D, Zhang W, Zhang Y, et al. Adjusting effects of bicalin for nuclear factor- κ B and tumor necrosis factor- α on rats with caerulein-induced acute pancreatitis [J]. *Mediators Inflamm*, 2006, 5: 26295.
- [14] Algul H, Tando Y, Schneider G, et al. Acute experimental pancreatitis and NF- κ B/Relactivation [J]. *Pancreatol*, 2002, 2(6): 503-509.
- [15] Rollins MD, Sudarshan S, Firpo MA, et al. Anti-inflammatory effects of PPAR- γ agonists directly correlate with PPAR- γ expression during acute pancreatitis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10(8): 1120-1130.
- [16] Ivashchenko CY, Duan SZ, Usher MG, et al. PPAR- γ knockout in pancreatic epithelial cells abolishes the inhibitory effect of rosiglitazone on caerulein-induced acute pancreatitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 293(1): G319-326.

(收稿日期: 2015-10-26 修回日期: 2015-12-31)

欢迎投稿

欢迎订阅