

· 综述 ·

中药通过信号通路干预急性胰腺炎相关损伤的研究进展

赵世伟¹ 李生财^{2▲} 漆利红¹

摘要 近年的相关研究表明,中药及其复方可以通过 Toll 样受体 4 信号通路、核转录因子-κB 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶相关信号通路、Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3 等信号通路,从多途径、多维度发挥相关作用机制,进而干预急性胰腺炎造成的损伤,改善急性胰腺炎病情。文中对中药介导相关信号通路干预急性胰腺炎相关损伤的研究现状进行总结,旨在为中药干预急性胰腺炎信号通路的相关研究提供参考,为临床运用中药治疗本病提供相关理论依据。

关键词 中药;信号通路;急性胰腺炎

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上常见的急腹症,其发病急骤,病情变化快,根据严重程度可分为轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)、中度重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)、重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)三种类型,严重者可合并全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF),甚者严重危及患者的生命安全^[1]。目前关于 AP 的发病机制并不明确,大多数学者认为胰蛋白酶原过早激活是 AP 的主要原因。此外,钙信号功能障碍、未折叠蛋白反应、内质网应激、线粒体障碍也可能是导致 AP 发生的潜在机制。AP 可以造成机体组织损伤和感染。因此,控制胰酶对机体的损伤和炎症的发生是干预 AP 病情发展的重要治疗策略。目前,现代医学针对 AP 的治疗主要采用液体复苏、对症治疗和支持治疗等方法,尚未有针对性的药物出现。临床上应用的胰酶抑制剂和生长抑素的治疗价值还需要进一步的验证,抗生素的使用也伴随着许多争议^[2-3]。因此,针对 AP 的治疗需要探索更多的方法。近年来,中药现代化研究发现,单味中药及其提取物和中药复方对 AP 有着较好的干预作用,尤其是在炎症的控制方面^[4]。中医认为,AP 的发生由湿、热、瘀、毒引起,基本病机是腑气

不通,关键病机为瘀毒内蕴^[5],故临床多运用大黄、黄芩、紫草等药物以泻下攻积、清热解毒。这些中药可以通过 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)、核转录因子-κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)、Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3(Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)相关信号通路等多条信号通路调节机体炎症反应和减轻组织损伤,从而达到改善 AP 症状的作用。为此,笔者总结中药通过信号通路改善急性胰腺炎相关损伤的研究进展,以期对中药的临床应用和现代化研究提供新的切入点。

1 TLR4 信号通路

TLR4 是 Toll 样受体家族中最早被发现的,是一类天然免疫模式识别受体,在人体免疫中发挥着重要的作用^[6]。TLR4 存在于人体多个细胞中,参与了肿瘤、炎症等疾病的发生^[7-8]。研究^[9]表明,TLR4 在 SAP 中的表达水平明显升高,与 AP 严重程度、并发症密切相关,这表明 TLR4 在 AP 中发挥着很大的作用。在 AP 发生初期,受损的胰腺细胞释放出的热休克蛋白(Heat Shock Protein, HSP)、高迁移率族蛋白 1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)等物质可作为内源性配体激活 TLR4,引发炎症因子的释放^[10]。也有研究^[11-12]指出,TLR4 介导了肠黏膜以及肝脏等脏器的损伤,这可能与 AP 并发症的发生有关。因此,阻断 TLR4 信号通路对于 AP 的炎症反应、组织损伤和并发

▲通信作者 李生财,男,主任医师,医学博士。研究方向:中西医防治消化系统疾病。E-mail:shengcaili1973@sina.com

•作者单位 1.甘肃中医药大学(甘肃兰州 730000);2.甘肃省中医院(甘肃兰州 730000)

症的控制有着重要意义。

黄力强等^[13]研究表明,与模型组大鼠相比,大黄游离蒽醌组可以改善胰腺组织损伤程度,ALT、AST活力有所下降,TLR4、NLRP3、Caspase-1 蛋白表达水平降低,TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18 炎症因子释放减少。江勇等^[14]研究发现,白术多糖可以通过抑制 TLR4 活化防止 SAP 胰腺的损伤,提高 SAP 大鼠的免疫水平,保护肠黏膜组织。中医学认为大黄有泻下攻积、清热凉血之功,白术有健脾益气利水之效。上述研究表明,中药不仅可针对炎症进行治疗,对其并发症的损伤也有着积极的保护作用,且在微观层面亦能发挥功效,如白术多糖能够提升 SAP 大鼠体内 sIgA 水平及肠黏膜中 T 细胞亚群比例以改善肠道免疫水平,这与白术健脾益气功效不谋而合。

2 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是细胞内重要的转录因子,属于二聚体转录因子家族,炎症、癌症、自身免疫疾病都与其密切相关^[15]。近些年来的相关研究表明,NF- κ B 在 AP 中是联系腺泡损伤和炎症损伤的中心分子,并在 AP 炎症反应中持续发挥作用^[16]。NF- κ B 控制着许多细胞因子的释放,反之亦受许多细胞因子影响^[17],TLR4、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)等信号通路与其密切相关。有研究指出在 SAP 小鼠早期模型中 NF- κ B 过度活化,可导致内皮细胞功能障碍,炎症因子入血后,可以激活远端脏器中 NF- κ B 的活化并激活炎症因子造成损伤^[18-19]。目前,NF- κ B 已被作为多种疾病的靶点进行研究,在 AP 中抑制 NF- κ B 的活化可以有效改善炎症反应,减轻脏器组织损伤^[20]。

唐开锋等^[21]通过动物实验发现,枸杞多糖可抑制 NF- κ B 的活化,下调促炎介质、趋化因子改善胰腺损伤,且枸杞多糖还可以通过抗氧化应激减轻胰腺组织的损伤。Chen 等^[22]研究发现,川芎嗪不仅可以通过 NF- κ B 减缓炎症反应,还可以促进胰腺细胞的凋亡,保护胰腺组织。此外,还有研究^[23-24]发现姜黄素等中药可以阻断 TLR4、PI3K、AKT 这些上游因子,从而抑制 NF- κ B 的活化。文林林等^[25]在 SAP 模型大鼠中使用大黄牡丹汤,与对照组相比模型大鼠的胰腺组织、肠组织、肺组织损伤都有所减轻,可能与其调节高迁移率组蛋白 B1(HMGB1)/晚期糖基化终末产物受体(RAGE)/NF- κ B 信号通路有关。这也说明,中药提取物及其复方不仅可以直接抑制 NF- κ B 的活化发挥作

用,还可以阻断其上游相关信号通路和细胞因子而发挥相关的作用。

3 JAK2/STAT3 信号通路

Janus 酪氨酸激酶 2(Janus kinase 2, JAK2)属于酪氨酸激酶家族(tyrosine kinase, TRKs),在被激活后可以向下游进行信号传导;信号转导子与激活子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是下游的转录因子,负责为 JAK2 传递出细胞因子并调控基因转录。JAK2-STAT3 是广泛存在于人体细胞中的信号通路,与机体炎症、自身免疫性疾病的发病机制密切相关^[26]。AP 细胞受损后,IL-6、IL-8 等炎症因子中所包含的 gp130 蛋白会激活 JAK2-STAT3 通路,通过磷酸化 JAK2,传递给下游的 STAT3,在激酶的催化下,磷酸化的 STAT3 蛋白以二聚体的形式进入细胞核与相关基因结合后调控基因转录,可以调控 AP 中炎症因子的释放,影响 AP 的炎症反应及 AP 并发症的发生^[27-29]。相关研究表明,通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活可以减少炎症因子的产生和细胞死亡,同时可减缓胰腺组织中纤维化的形成^[30]。因此,针对 JAK2/STAT3 信号通路进行干预,可以有效减轻 AP 的炎症反应和并发症的发生。

吴丽等^[31]研究发现,大黄附子汤的含药血清可以通过降低磷酸化 JAK 激酶 2(phosphorylated JAK2, pJAK2)、磷酸化信号转导与转录因子 3(phosphorylated Signal Transducer and Activator of Transcription 3, pSTAT3)基因和蛋白表达来阻断 JAK2/STAT3 信号通路,抑制腹腔巨噬细胞分泌 IL-6、TNF- α ,从而减轻 AP 过度的炎症反应。唐祖鑫等^[32]使用柴胡清胰活血颗粒作用于 SAP 大鼠模型,结果显示柴胡清胰活血颗粒与 JAK2 抑制剂 AG-490 作用结果一致,可能是通过阻断 JAK2-STAT3 发挥其清热通腑、行气活血之效。因此,临床上可尝试运用这些中药复方干预治疗 AP,以补充其他治疗的不足。

4 MAPK 相关信号通路

MAPK 是人体内一种关键的级联信号,可调控多种细胞和功能,人体内的多种细胞因子、生长因子、炎性细胞因子等物质可以激活 MAPK,并调节人体细胞的变化^[33]。c-Jun N-末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、P38 丝裂原活蛋白激酶(p38 mitogen activated protein kinase, P38MAPK)都属于 MAPK 级联信号途径,并在机体中发挥着重要的作用。

JNK 通路可调节多种生理过程,包括炎症反应、细胞分化、细胞增殖、细胞死亡/存活和蛋白质表达^[34]。JNK 在 SAP 早期就表现显著并呈现出大量活化状态,这提示 JNK 与 SAP 的发生机制有关^[35]。而在 AP 发生过程中细胞的损伤就可以刺激 JNK 活化从而导致炎症的加重。JO 等^[36]研究发现,蜈蚣可以抑制 JNK、P38 的活化,从而下调 HMGB1 的表达实现抗炎的作用。

P38MAPK 是由 360 个氨基酸组成的 38KD 蛋白,在被炎症、应激反应等刺激后可以激活一系列蛋白产生各种生物学效应,调节细胞基因表达,促进 TNF- α 、IL-1 等炎症因子的释放,在 SAP 中有着关键作用^[37]。朱晓琳等^[38]研究发现,黄芩素可以减轻 SAP 大鼠模型炎症反应,这可能与调节 P38MAPK 信号通路,影响其下游的细胞凋亡调控蛋白 Bcl-2 和 Bax 的表达有关,从而改善 AP 的病情及其并发症。此外,黄芩素还可减少肺部组织的细胞凋亡,而中医学上认为黄芩,有清热燥湿解毒之功,且归于肺经,上述实验或许也在一定程度上验证了中药的归经理论。

5 其他相关信号通路

钙池操纵的钙通道(store-operated calcium entry, SOCE)介导了 Ca²⁺的流动,而 Ca²⁺是人体内重要的信使,参与了一系列的生理过程,若 Ca²⁺异常可影响细胞的稳态,导致细胞损伤^[39-40]。在 AP 中钙超载是一个重要的发病机制,有研究表明胰腺的损伤与钙剂的量呈正相关^[41]。因此对钙超载理论的研究也是 AP 的一个新热点。段丽芳等^[42]研究发现,粉防己碱可以下调 SOCE 通路上游基质相互作用分子(stromal interaction molecule 1, STIM1)和钙释放激活钙通道蛋白(calcium release-activated calcium channel protein 1, ORAI1)这两个关键蛋白的表达,从而抑制 SOCE 信号通路活化,阻断胰腺腺泡细胞钙超载,降低胰腺、肺组织损伤水平及炎症反应。由此可见,中药在钙超载相关的信号通路上仍有重要的作用,可以从不同角度阐述中药对 AP 的作用机制。

非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)包括微小 RNA(micro RNA, miRNA)、长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)等多种类型,在人体中可调节细胞生长以及各种酶的生成,参与多种疾病的发生,可广泛应用于疾病的诊断和治疗^[43-44]。在 AP 中 miRNA 家族可以介导 AP 的炎症浸润,影响细胞的自噬和凋亡,而关于 lncRNA 与 AP 之间的关系的研究仍在起步阶段,需要进一步探索^[45]。Liu 等^[46]发现,三七

总皂苷可以通过上调 miR-181b 水平,下调雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)/AKT 水平,阻断 mTOR/AKT 通路活化,增强半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3, CASP3)通路活性,从而减少胰腺损伤和自噬的发生,促进细胞凋亡,保护胰腺组织。茵陈蒿汤有清热利湿退黄之功,在临床上常常用来治疗湿热内蕴的患者^[47]。项红等^[48]研究认为,茵陈蒿汤可以明显降低 lncRNA-PVT1 的表达,增加 miRNA-30a-5p 的表达,抑制自噬和促进细胞凋亡,从而减轻 SAP 的损伤。这进一步从现代医学方面说明了茵陈蒿汤的作用机制,为临床诊治提供了科学依据。

6 小结与展望

中药提取物及中药复方可通过介导信号通路减少 AP 的炎症反应、组织损伤及并发症的发生,以达到干预及治疗 AP 的目的。AP 可归属于中医学“腹痛”的范畴,其病机复杂,病情进展迅速,病理性质以里、实、热证为主。临床中 AP 多用清热解秽攻下药物治疗,根据病情表现及阶段的不同也可运用活血化瘀、健脾理气等中药。因此临床治疗 AP 多选用大黄、黄芩、紫草以清热解毒,若患者表现为瘀血内停则可使用川芎、姜黄等以活血化瘀,还可加白术以健脾益气利水。使用汤剂时同样需要辨证论治,腑气不通者可用大承气汤;寒积里实者可用大黄附子汤;脾气虚弱者可选用六君子汤。中医的辨证论治是治疗疾病的关键,无论是中药还是方剂的使用都需辨证施治,才能使中药在 AP 的治疗中发挥出其应有的作用。

随着现代医学的发展,AP 的治疗有着长足的进步,但是许多用药在临床上仍有诸多争议,尤其是抗生素的盲目使用可能增加多重耐药菌和真菌感染的风险。然而,中药可以通过调节 TLR4、NF- κ B、JAK2/STAT3、MAPK 等信号通路从降低炎症反应、调节细胞自噬与凋亡、保护黏膜组织、防止钙超载、减轻并发症等多个方面实现干预及治疗 AP 的目的,这可以有效补充现代医学治疗手段的不足。同时,中药有着质优、价廉的特点,还可以通过多靶点、多途径针对 AP 发挥相关作用。但是,研究中药治疗 AP 的过程中仍有诸多问题需要解决:①中药的活性成分众多,成为研究者筛选其有效成分的难题;②中药尤其是中药复方涉及多条信号通路,中药及其复方对这些信号通路有何侧重值得深思;③AP 的发生涉及多个机制,许多机制的相关研究较少或尚未开展,如钙超载理论、内质网应激机制等可能成为下一步的研究方向;④中医

学的特点是辨证论治,在进行动物实验时如何造就合理的中医证型的模型值得进一步探索;⑤目前针对 AP 的中药研究主要以动物实验为主,尚需进一步增加临床试验,尤其是高质量的临床试验,使得临床疗效有着更准确的评价。虽然中药干预 AP 的相关研究仍需攻克许多难关,但随着研究的不断深化,中药一定会在干预及治疗 AP 的领域上获得新的突破,为中药现代化以及临床治疗提供新的理论依据,开辟新的治疗途径。

参考文献

[1] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(7): 730-739.

[2] WANG G J, GAO C F, WEI D, et al. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15 (12) : 1427-1430.

[3] REUKEN P A, ALBIG H, RÖDEL J, et al. Fungal infections in patients with infected pancreatic necrosis and pseudocysts: risk factors and outcome[J]. Pancreas, 2018, 47(1): 92-98.

[4] YANG C, WANG T, CHEN J, et al. Traditional Chinese medicine formulas alleviate acute pancreatitis: pharmacological activities and mechanisms[J]. Pancreas, 2021, 50(10): 1348-1356.

[5] 张声生, 李慧臻. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4085-4088.

[6] HEX, JIA H, JING Z, et al. Recognition of pathogen-associated nucleic acids by endosomal nucleic acid-sensing toll-like receptors [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2013, 45(4): 241-258.

[7] ZHANG X, WANG C, SHAN S, et al. TLR4/ROS/miRNA-21 pathway underlies lipopolysaccharide instructed primary tumor outgrowth in lung cancer patients[J]. Oncotarget, 2016, 7(27): 42172-42182.

[8] LUY C, YEH W C, OHASHI P S. LPS/TLR4 signal transduction pathway[J]. Cytokine, 2008, 42(2): 145-151.

[9] WIGJ D, KOCHHAR R, RAY J D, et al. Endotoxemia predicts outcome in acute pancreatitis[J]. J Clin Gastroenterol, 1998, 26(2): 121-124.

[10] XUE J, HABTEZION A. Carbon monoxide-based therapy ameliorates acute pancreatitis via TLR4 inhibition [J]. J Clin Invest, 2014, 124 (1) : 437-447.

[11] PALUMBO B, BIANCONI F, PALUMBO I, et al. Value of shape and texture features from ¹⁸F-FDG PET/CT to discriminate between benign and malignant solitary pulmonary nodules: an experimental evaluation[J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(9): 696.

[12] HOQUE R, FAROOQ A, GHANI A, et al. Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor- and inflammasome-mediated inflammation via GPR81-mediated suppression of innate immunity [J]. Gastroenterology, 2014, 146(7): 1763-1774.

[13] 黄力强, 曾悦, 庄倩, 等. 大黄游离蒽醌抑制 NLRP3/Caspase-1 通路改善大鼠重症急性胰腺炎肝损伤的研究[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(5): 54-59.

[14] 江勇, 朱大侠, 刘礼剑. 白术多糖通过调控 TLR4/NF-κB 信号通

路对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜免疫屏障的影响[J]. 中成药, 2021, 43 (3): 624-629.

[15] 王童, 聂汉祥. 核转录因子 κB 与免疫调节和免疫耐受[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(3): 236-240.

[16] JAKKAMPUDI A, JANGALA R, REDDY B-R, et al. NF-κB in acute pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential [J]. Pancreatology, 2016, 16(4): 477-488.

[17] KULMS D, SCHWARZ T. NF-κB and cytokines [J]. Vitam Horm, 2006, 74: 283-300.

[18] SARMIENTO D, MONTORFANO I, CACERES M, et al. Endotoxin-induced vascular endothelial cell migration is dependent on TLR4/NF-κB pathway, NAD(P)H oxidase activation, and transient receptor potential melastatin 7 calcium channel activity [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 55: 11-23.

[19] LIN B, WILLIAMS-SKIPP C, TAO Y, et al. NF-κB functions as both a proapoptotic and antiapoptotic regulatory factor within a single cell type [J]. Cell Death Differ, 1999, 6(6): 570-582.

[20] XIE X, ZHAO J, GAO W, et al. Prussian blue nanozyme-mediated nanoscavenger ameliorates acute pancreatitis via inhibiting TLRs/NF-κB signaling pathway [J]. Theranostics, 2021, 11(7): 3213-3228.

[21] 唐开锋, 王剑虹, 余家奇. 枸杞多糖在 AP 小鼠体内抗炎、抗氧化应激的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(21): 4653-4656.

[22] CHEN L, CHEN Y, YUN H, et al. Tetramethylpyrazine (TMP) protects rats against acute pancreatitis through NF-κB pathway [J]. Bioengineered, 2019, 10(1): 172-181.

[23] 唐萍, 陈颖超, 柏彬. 姜黄素对重症急性胰腺炎大鼠模型的保护作用[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(10): 4852-4856.

[24] 胡涛, 冯强, 王媛媛, 等. 橘皮苷通过调控 PI3K/Akt/NF-κB 信号通路减轻重症急性胰腺炎大鼠肺损伤的实验研究[J]. 武警后勤学院学报: 医学版, 2019, 28(9): 13-18.

[25] 文林林, 汪永锋, 白敏, 等. 基于 HMGB1/RAGE/NF-κB 信号通路探讨大黄牡丹汤对急性胰腺炎肠损伤大鼠的干预作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(19): 1-8.

[26] BANERJEE S, BIEHL A, GADINA M, et al. JAK-STAT Signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects [J]. Drugs, 2017, 77(5): 521-546.

[27] 熊慧敏, 许小凡, 段丽芳, 等. 白细胞介素-6 在胰腺炎症和肿瘤中的作用机制研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(12): 1191-1196.

[28] 李敏利, 张晓华, 杨妙芳, 等. JAK/STAT 信号通路在胰弹性蛋白酶诱导大鼠 Kupffer 细胞分泌促炎因子中的作用[J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(10): 1167-1169.

[29] 李敏利, 朱人敏, 张晓华, 等. JAK2/STAT3 信号通路在重症急性胰腺炎大鼠肺损伤中的作用[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(6): 611-613.

[30] CHENW D, ZHANG J L, WANG X Y, et al. The JAK2/STAT3 signaling pathway is required for inflammation and cell death induced by cerulein in AR42J cells [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(4): 1770-1777.

[31] 吴丽, 蔡宝昌, 刘晓, 等. 大黄附子汤含药血清对重症急性胰腺炎小鼠腹腔巨噬细胞 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 中草药, 2013, 44(22): 3195-3199.

[32] 唐祖鑫, 左雪虹, 付娟, 等. 柴黄清胰活血颗粒对重症急性胰腺

炎模型大鼠 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(8): 1055-1062.

[33] BROWNM D, SACKS D B. Compartmentalised MAPK pathways [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2008(186): 205-235.

[34] KUMARA, SINGH U K, KINI S G, et al. JNK pathway signaling: a novel and smarter therapeutic targets for various biological diseases [J]. *Future Med Chem*, 2015, 7(15): 2065-2086.

[35] 施新岗. MAPK 信号转导通路在重症急性胰腺炎发病机制中的作用[D]. 上海: 第二军医大学, 2004.

[36] JOI J, BAE G S, PARK K C, et al. Scolopendra subspinipes mutilans protected the cerulein-induced acute pancreatitis by inhibiting high-mobility group box protein-1 [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(10): 1551-1562.

[37] 李英, 王晓素, 孔婧, 等. p38MAPK 信号通路在重症急性胰腺炎的研究进展[C]//中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 第二十九届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集. 成都: 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会, 2017: 883-886.

[38] 朱晓琳, 赵海燕, 杨吉林. 黄芩素对重症急性胰腺炎大鼠肺组织损伤的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(1): 37-40.

[39] TRUMP B F, BEREZESKY I K, LAIHO K U, et al. The role of calcium in cell injury. A review [J]. *Scan Electron Microsc*, 1980 (Pt 2): 437-462, 492.

[40] 段丽芳, 张红. SOCE 通路调控的钙超载与急性胰腺炎研究进展[J]. *生命科学*, 2019, 31(2): 160-165.

[41] FENG S, WEI Q, HU Q, et al. Research progress on the relationship

between acute pancreatitis and calcium overload in acinar cells [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(1): 25-38.

[42] 段丽芳, 王萍, 范建伟, 等. 粉防己碱通过调控 SOCE 通路对 L-精氨酸诱发的小鼠重症急性胰腺炎的防治作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(3): 325-332.

[43] BEERMANN J, PICCOLI M T, VIREECK J, et al. Non-coding RNAs in Development and Disease: Background, Mechanisms, and Therapeutic Approaches [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4): 1297-1325.

[44] BATISTA P J, CHANG H Y. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease [J]. *Cell*, 2013, 152(6): 1298-1307.

[45] 张智鹏, 张伟辉. 非编码 RNA 在急性胰腺炎中的研究进展[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2021, 28(11): 1536-1540.

[46] LIU M W, WEI R, SU M X, et al. Effects of Panax notoginseng saponins on severe acute pancreatitis through the regulation of mTOR/Akt and caspase-3 signaling pathway by upregulating miR-181b expression in rats [J]. *BMC complement Altern Med*, 2018, 18(1): 3707-3712.

[47] 薛立宏. 茵陈蒿汤加减治疗急性重症胰腺炎的临床疗效[J]. *中医临床研究*, 2021, 13(18): 62-64.

[48] 项红, 胡凤林, 陶旭锋, 等. 茵陈蒿汤调控 lncRNA PVT1/miRNA-30a-5p 信号通路对重症急性胰腺炎大鼠模型的保护作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(1): 147-152.

(收稿日期: 2022-12-06)

(本文编辑: 金冠羽)

(上接第 58 页)

察制度, 加强对中医药继续教育项目考核、登记和评估过程的管理, 定期对继续教育工作进行检查, 重视中医药继续教育的质量和实效, 以保障中医药继续教育课程质量^[13]。

参考文献

[1] 郑炳生, 熊国治. 齐心协力稳步开展中医药继续教育[J]. *中医教育*, 2002, 21(3): 42-44.

[2] 赵胜奇. 粤港澳大湾区创新系统协同效应的研究[D]. 广州: 暨南大学, 2018.

[3] 国家中医药管理局. 中医药继续教育规定[J]. *中医教育*, 2002, 21(5): 3-4.

[4] 罗颂慧. 香港发展中医专科教育及建立中医院之可行性研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.

[5] 颜刚威. 我国澳门地区持续进修发展计划的启示[J]. *林区教学*, 2021(1): 31-33.

[6] 钱爱兵, 谢靖, 刘艳华, 等. 中国高等中医药院校学术影响分析

[J]. *高教发展与评估*, 2016, 32(1): 88-100, 121-122.

[7] 晁秋红. 澳门持续进修发展计划述评[J]. *世界教育信息*, 2013, 26(8): 66-69.

[8] 黄京钗. 闽、台、港、澳四地终身教育比较研究[J]. *厦门广播电视大学学报*, 2010, 13(2): 25-30.

[9] 李江凌. 论粤港澳大湾区建设背景下广东民办高校的办学定位[J]. *岭南师范学院学报*, 2019, 40(5): 86-92.

[10] 刁远明, 张淑薇, 贺振泉, 等. 新形势下我国中医药继续教育的现状和发展对策[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2015, 13(11): 163-165.

[11] 刘宝琴, 徐学功, 王丽萍, 等. 中医药继续教育管理实践与体会[J]. *河南医学研究*, 2017, 26(19): 3508-3509.

[12] 陈焕鑫, 王羚邴, 赖小平, 等. 粤港澳大湾区背景下岭南中医药文化对外传播研究[J]. *中医药导报*, 2021, 27(2): 208-211.

[13] 林贡钦, 徐广林. 国外著名湾区发展经验及对我国的启示[J]. *深圳大学学报(人文社会科学版)*, 2017, 34(5): 25-31.

(收稿日期: 2022-09-26)

(本文编辑: 蒋艺芬)