

本文引文格式:宋嗣恩,覃月秋,黄赞松,等. IRE1对重症急性胰腺炎大鼠淋巴细胞凋亡的作用研究[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(2):164-168.

【论著与临床报道】

## IRE1对重症急性胰腺炎大鼠淋巴细胞凋亡的作用研究

宋嗣恩<sup>1,2</sup>, 覃月秋<sup>1</sup>, 黄赞松<sup>1</sup>, 周喜汉<sup>1</sup>

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院消化内科, 广西 百色 533000)

**摘要:**目的 探讨肌醇需求酶1(inositol requiring enzyme 1, IRE1)对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)大鼠淋巴细胞凋亡的作用。方法 随机选取20只成年SD大鼠,分成假手术组(SO组,  $n=10$ )和重症急性胰腺炎组(SAP组,  $n=10$ )两组。SO组大鼠开腹仅翻动胰腺后立即关腹, SAP组经胰胆管逆行注射5%牛磺胆酸钠法构建SAP模型。分别于术后12h取材, HE染色观察胰腺组织病理损伤程度并进行评分, 记录血清淀粉酶、脂肪酶结果, RT-qPCR检测脾淋巴细胞IRE1 mRNA、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3) mRNA表达情况, 流式细胞术检测脾淋巴细胞凋亡率。结果 与SO组比较, SAP组脾淋巴细胞IRE1 mRNA、Caspase-3 mRNA的表达明显升高, 淋巴细胞凋亡增加, IRE1表达与Caspase-3表达呈正相关, 与脾淋巴细胞凋亡率呈正相关( $P<0.05$ )。结论 IRE1高表达与Caspase-3表达增高相关, 可能是SAP淋巴细胞凋亡增加的原因。

**关键词:**重症急性胰腺炎; 肌醇需求酶1; 含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3; 淋巴细胞; 凋亡

**中图分类号:** R576 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2021)02-0164-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.02.003

### Effect of IRE1 on lymphocyte apoptosis in rats with severe acute pancreatitis

Song Sien<sup>1,2</sup>, Qin Yueqiu<sup>1</sup>, Huang Zansong<sup>1</sup>, Zhou Xihan<sup>1</sup>

(1. Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China; 2. Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of inositol requiring enzyme 1 (IRE1) on lymphocyte apoptosis in rats with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** Twenty adult SD rats were randomly divided into two groups: sham operation group (SO group,  $n=10$ ) and severe acute pancreatitis group (SAP group,  $n=10$ ). In the SO group, the pancreas was turned and the abdomen was closed immediately after laparotomy. In the SAP group, 5% sodium taurocholate was retrograde injected into the pancreatic bile duct to establish SAP models. The samples were collected at 12 h after surgery. HE staining was adopted to observe the pathological damage of pancreatic tissues and score it. Serum amylase and lipase were recorded. RT-qPCR was used to detect the mRNA expressions of IRE1 and cysteine-containing Caspase-3 in splenic lymphocytes. The apoptotic rate of splenic lymphocytes was detected by flow cytometry. **Results** Compared with the SO group, the SAP group had the expressions of IRE1 mRNA and Caspase-3 mRNA significantly increased in splenic lymphocytes and lymphocyte apoptosis increased. The expression of IRE1 was positively correlated with the expression of Caspase-3 and with the apoptosis rate of splenic lymphocytes ( $P<0.05$ ). **Conclusion** High expression of IRE1 is correlated with the increased expression of Caspase-3, which may be the reason for the increased apop-

**基金项目:**广西自然科学基金项目(2017GXNSFAA198030);第二批广西医学高层次骨干人才培养“139”计划中青年学科骨干人才培养项目(桂卫科教发[2018]22号);广西高校中青年基础能力提升项目(2018KY0442)

**第一作者简介:**宋嗣恩(1981-),男,在读硕士研究生,主治医师,研究方向:急性胰腺炎的发病机制及诊治, E-mail:361966417@qq.com

**通讯作者简介:**覃月秋(1975-),女,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:急性胰腺炎的发病机制及诊治, E-mail:gxbsqyq@126.com

tosis of SAP lymphocytes.

**Key words:** severe acute pancreatitis; IRE1; Caspase-3; lymphocytes; apoptosis

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是消化内科常见的急危重症,约占急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)20%,该病起病凶险、并发症多、治疗费用高、预后差、病死率高<sup>[1-2]</sup>。临床上SAP的早期表现为全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),晚期常因继发感染导致多器官功能障碍(multiple organ dysfunction, MODS)。有研究发现淋巴细胞凋亡异常导致机体免疫失衡是SAP患者继发感染及脓毒症的重要原因<sup>[3]</sup>,但其分子机制尚不清楚。最近研究发现肌醇需求酶1(inositol requiring enzyme 1, IRE1)参与了细胞凋亡的调节<sup>[4]</sup>,而IRE1是否参与SAP淋巴细胞凋亡的调节文献报道较少。为明确IRE1在大鼠SAP淋巴细胞凋亡中的作用,本研究应用逆行胰胆管注射牛磺胆酸钠诱导SD大鼠SAP动物模型,RT-qPCR检测脾脏淋巴细胞IRE1 mRNA、Caspase-3 mRNA的表达情况,流式细胞术检测淋巴细胞凋亡,初步探讨IRE1对SAP大鼠脾脏淋巴细胞凋亡的作用,为阐明SAP机体免疫失衡机制,寻找干预和治疗SAP新靶点,提供可靠的理论依据。

## 1 材料与方法

1.1 材料 20只体重控制在250~300g的成年SD大鼠,牛磺胆酸钠(美国Sigma);大鼠淀粉酶和脂肪酶测定试剂盒(北京冬歌博业生物科技有限公司);总RNA提取试剂盒(上海闪晶分子生物科技有限公司);Fastking RT Kit(上海闪晶分子生物科技有限公司);SYBR Green(上海闪晶分子生物科技有限公司);PCR引物IRE1、Caspase-3合成(上海捷倍思基因技术有限公司);Anti-IRE1抗体、Anti-Caspase-3抗体(默克生命科学);紫外分光光度计;罗氏LightCycler96实时荧光定量PCR仪。

### 1.2 方法

1.2.1 动物分组 采用随机数字表法将20只大鼠随机分为假手术组(SO组)、SAP组,每组10只。SO组大鼠仅开腹翻动胰腺后关腹,SAP组大鼠在胰胆管逆行注射5%牛磺胆酸钠0.1 ml/100g构建SAP模型<sup>[5]</sup>。

1.2.2 胰腺组织病理学及评分 按照Schmidt评分细则及方法<sup>[6]</sup>,胰腺组织石蜡包埋,超薄切片机切成4微米/片,HE染色后,采用双盲法,转显微镜下由两名病理医生进行阅片评分,随机选取5个400×视野/片,进行观察以下4种病理状态:①水肿(edema);②出血(hemorrhage);③坏死(necrosis);④炎症浸润(inflammatory infiltration),这4种病理状态作为病理损伤严重程度评分的参考依据,逐一进行评分,并做好记录。

好记录。

1.2.3 淀粉酶和脂肪酶检测方法 按照大鼠淀粉酶和脂肪酶检测试剂盒说明书进行检测。

1.2.4 脾脏淋巴细胞分离 研磨脾脏组织,制备脾脏组织单细胞悬液,加1×PBS或1640无血清培养液3 ml按照1:1比例稀释;混匀,37℃水浴中平衡,吸取脾脏组织单细胞悬液至淋巴细胞分离液液面上,置于20℃,2000 r/min水平离心机离心20 min,吸取乳白色淋巴细胞层,加入15 ml离心管中,然后加入细胞洗涤液10 ml,混匀细胞,离心10 min(转速1500 r/min),倒掉上清液,重复操作本步骤一次。将重悬的细胞转移到平皿中,5% CO<sub>2</sub>培养箱中设定温度37℃,进行培养60 min,待单核细胞贴壁后,收集所需的淋巴细胞悬液。

1.2.5 RT-qPCR检测 IRE1 mRNA、Caspase-3 mRNA表达内参β-actin引物序列:F5'-GGGAATGGGTCAGAAGGACT-3',R5'-CTTCTCCATGTCGTCCCAGT-3'。IRE1序列:F5'-GGACTGCCTGGGTCTTTGAT-3',R5'-TGTGGGGTCAAACGCCTATT-3'。Caspase-3序列:F5'-CTAGCTCCTAGTCTCTGCTCCC-3',R5'-TCCGTCCCAATACGTGTCGAA TGCA-3'。按照操作说明书,分别提取各组脾脏组织的总RNA,采用紫外分光光度计检测OD<sub>260</sub>、OD<sub>280</sub>其浓度。抽取2 μg总RNA采用逆转录法合成cDNA,将其存入-80℃冰箱。采用SYBR Green扩增cDNA,并使用PCR仪检测。以β-actin分析IRE1和Caspase-3的mRNA表达水平。每组设3个复孔进行对照,利用2<sup>-ΔΔCT</sup>法计算IRE1及Caspase-3的mRNA相对表达量。

1.2.6 流式细胞术检测淋巴细胞凋亡 分离好的淋巴细胞悬液,采用低温PBS重复洗涤细胞,细胞用1×Binding Buffer调为1×10<sup>6</sup>/ml,吸取100 μl淋巴细胞悬液转移至5 ml流式管中,各加入5 μl PI和5 μl AnnexinV-FITC,缓慢混匀细胞悬液,孵育(条件为:室温25℃,避光15 min),将400 μl 1×Binding Buffer加入每个流式管,上机检测。

1.3 统计学方法 应用统计学软件GraphPad Prism 8.0.2及SPSS 23.0对实验数据进行处理,进行正态分布和方差齐性检验。符合正态分布的实验数据用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。线性相关分析采用Pearson相关分析法, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 大鼠胰腺病理评分 SO组胰腺腺泡结构清晰,

无明显水肿,偶有炎性细胞浸润;SAP组胰腺腺泡高度水肿,出现腺泡结构的破坏,可见间质内的红细胞渗出和出血、坏死,血管损伤或血栓形成,间质水肿,间

隔模糊变宽,炎症反应明显,可见脂肪坏死,导管扩张,腺泡细胞萎缩。按照 Schmidt 评分细则,SAP组与SO组比较,胰腺病理组织学评分显著性增加,见表1。

表1 大鼠胰腺病理组织损伤评分

组别	n	水肿	炎症	出血	坏死	总分
SO组	10	0	0	0	0	0
SAP组	10	2.70±0.95	2.70±0.82	2.80±0.92	2.80±0.74	10.05±2.01

注:表内计量资料数据以( $\bar{x}\pm s$ )表示。

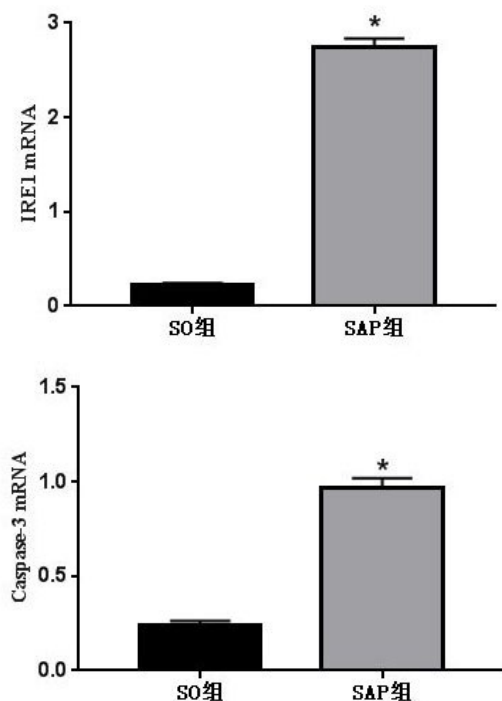
2.2 大鼠的血清淀粉酶和脂肪酶水平 SAP组中大鼠的血清淀粉酶和脂肪酶水平含量均显著升高,与SO组相比,差异有统计学意义( $P<0.001$ ),见表2。

表2 大鼠的血清淀粉酶和脂肪酶水平含量 单位:U/L

组别	n	淀粉酶	脂肪酶
SO组	10	1146.99±87.11	36.54±4.12
SAP组	10	9490.40±275.79 <sup>a</sup>	1996.68±59.68 <sup>a</sup>
t		91.225	103.616
P		<0.001	<0.001

注:表内计量资料数据以( $\bar{x}\pm s$ )表示。

2.3 大鼠脾脏淋巴细胞 IRE1、Caspase-3 mRNA 相对表达量 SO组大鼠脾脏淋巴细胞中 IRE1、Caspase-3 mRNA 相对表达量呈低表达,SAP组大鼠中 IRE1 mRNA 相对表达量显著升高,与SO组相比,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见图1。



注:与SO组相比较,\*: $P<0.05$ 。

图1 大鼠脾脏淋巴细胞中 IRE1、Caspase-3 mRNA 相对表达量

2.4 流式细胞术检测大鼠脾淋巴细胞凋亡情况 使用二维散点图表示大鼠脾淋巴细胞凋亡率,以 Annexin-V FITC 为横坐标,PI 为纵坐标,以阴性对照、PI 单染管和 FITC 单染管设定界限,把淋巴细胞分成:正常活细胞(左下象限 Q4, Annexin-V FITC-、PI-);早期凋亡细胞(右下象限 Q3, Annexin-V FITC+、PI-);死亡细胞(右上象限 Q2, Annexin-V FITC+、PI+)。SAP组脾淋巴细胞凋亡率与SO组比较,脾淋巴细胞凋亡率升高( $P<0.001$ ),见表3、图2。

表3 实验大鼠脾血淋巴细胞凋亡率

组别	n	凋亡率/%
SO组	10	5.80±0.30
SAP组	10	12.49±0.33 <sup>a</sup>

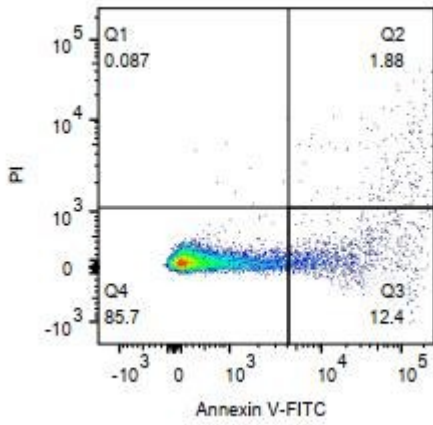
注:①表内计量资料数据以( $\bar{x}\pm s$ )表示;②与SO组相比,a: $t=47.436, P<0.001$ 。

2.5 SAP大鼠脾淋巴细胞中 IRE1 与 Caspase-3 mRNA 相对表达量相关分析 SAP组中脾脏淋巴细胞 IRE1 mRNA 与脾脏淋巴细胞 Caspase-3 mRNA 相对表达量呈正相关( $r=0.884, P<0.05$ ),提示脾脏淋巴细胞 IRE1 mRNA 表达增高,脾脏淋巴细胞 Caspase-3 mRNA 水平随之上升,见图3。

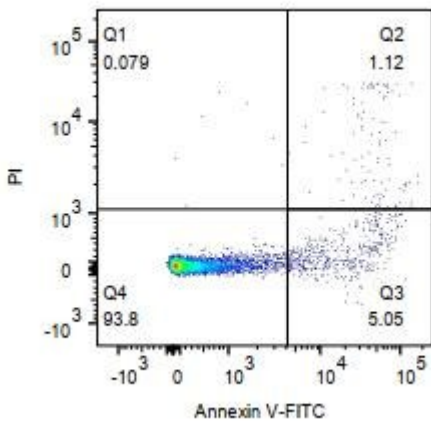
2.6 SAP大鼠脾淋巴细胞中 IRE1 mRNA 表达与凋亡率的相关分析 SAP组中脾脏淋巴细胞 IRE1 mRNA 与脾脏淋巴细胞凋亡率呈正相关( $r=0.875, P<0.05$ ),显示脾淋巴细胞中 IRE1 表达的增高,脾脏淋巴细胞凋亡率升高,见图4。

### 3 讨论

SAP是由胰腺的局部炎症引发严重的全身多器官损害的疾病,它主要以致命的MODS和SIRS为特征<sup>[7]</sup>。尽管临床上大部分的SAP患者能够得到及时诊断和必要的治疗,但治疗手段和方法的选择仍然十分有限<sup>[8]</sup>。目前,SAP仍然是一个高发病率和死亡率的消化系统疾病,据统计仅在欧洲SAP患者死亡率甚至高达44%<sup>[9]</sup>。AP首先从无菌的局部炎症开始,诱发SIRS,然后是代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome,CARS),有



SO 组



SAP 组

注:SO 组淋巴细胞凋亡率(Q3:5.05%)

明显低于 SAP 组(Q3:12.40%)。

图 2 流式细胞术检测实验大鼠脾淋巴细胞凋亡率

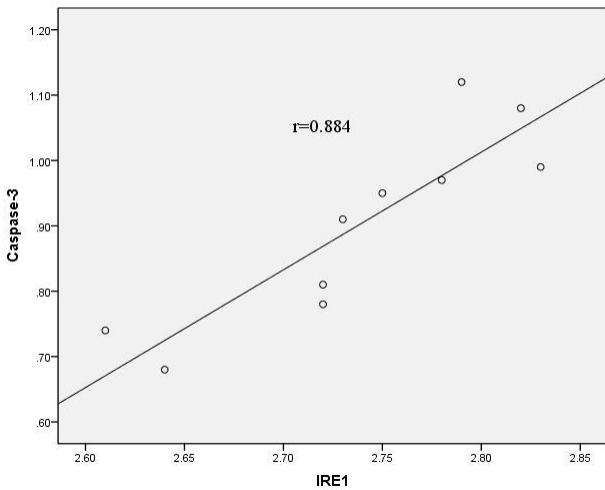


图 3 SAP 大鼠脾淋巴细胞中 IRE1 与 Caspase-3 mRNA 表达水平的相关性

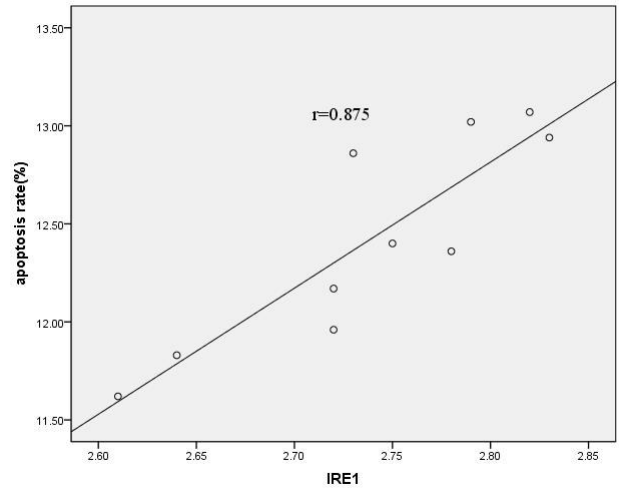


图 4 SAP 大鼠脾淋巴细胞中 IRE1 与凋亡率的相关性

相关研究表明在 SAP 小鼠中 SIRS 和 CARS 可并行发展<sup>[10]</sup>,最终导致机体免疫抑制。SAP 初期始于胰腺组织的局部炎症,可导致多种胰腺外器官功能障碍的发生,然而,潜在的机制仍不清楚<sup>[11]</sup>。研究表明淋巴细胞大量凋亡导致 SAP 患者淋巴细胞亚群减少,是影响机体产生免疫抑制的重要因素<sup>[5,12]</sup>。我们采用流式细胞术检测 SAP 大鼠脾淋巴细胞凋亡率,结果发现 SAP 淋巴细胞凋亡率增高,与前人的研究结果一致<sup>[13-14]</sup>,提示机体免疫功能受损。

内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)是新近研究发现的调控细胞凋亡的信号转导通路<sup>[15]</sup>。细胞应激是 AP 等胰腺疾病发生的先决条件,当细胞受到刺激时,内质网发生紊乱,且堆积着大量的错误/未折叠蛋白质,引发未折叠蛋白反应(UPR)以保持内质网稳态。但持续性内质网应激可诱发炎症,严重时致细胞凋亡,且与 AP 的细胞凋亡存在显著关系<sup>[16]</sup>。越来越多的证据表明 ERS 是损伤胰腺腺泡细胞的早期反应,是 AP 的发病机制之一<sup>[15]</sup>。

IRE1 内质网应激信号途径,是启动的触发 UPR 的最保守的途径<sup>[17]</sup>。有文献报道 AP 通过 IRE1 通路激活胰腺的 ERS,IRE1、XBP1 mRNA 和蛋白水平显著升高<sup>[4]</sup>,而 ERS 可能通过胰腺腺泡细胞凋亡导致实质损伤<sup>[18]</sup>。IRE1 $\alpha$  内切酶是 ERS 的关键调控因子,控制着肿瘤细胞的存活和凋亡。抑制 IRE1 $\alpha$  内切酶可导致剪接 XBP1 的减少,从而降低癌细胞的增殖,增加细胞的死亡<sup>[19]</sup>。通过抑制自适应的 UPR 反应信号通路,IRE1 还激活内质网应激通路,促进细胞死亡和胰腺炎<sup>[20]</sup>。我们研究发现 SAP 大鼠脾淋巴细胞 IRE1 表达明显升高,提示 SAP 时内质网 IRE1 途径激活,IRE1 可能参与 SAP 的发病,这与 Jia G 等<sup>[21]</sup>在其他动物身上的研究结论相符,但是否与淋巴细胞凋亡相关尚不明确,因此我们进一步检测了脾淋巴细胞 Caspase-3 表达,并进行了相关研究。

为明确 IRE1 与 SAP 淋巴细胞凋亡的关系,我们

做了 IRE1 与 Caspase-3 表达及淋巴细胞凋亡率相关性分析,结果显示 SAP 组中脾脏淋巴细胞中 IRE1 mRNA 表达增高,同时脾脏淋巴细胞 Caspase-3 mRNA 水平及淋巴细胞凋亡率亦升高。进一步分析发现,脾脏淋巴细胞 IRE1 mRNA 表达水平与 Caspase-3 mRNA 表达水平呈正相关,IRE1 mRNA 与淋巴细胞凋亡率呈正相关。综合以上分析,IRE1 高表达,有可能是在 SAP 中导致淋巴细胞凋亡增加的重要原因。淋巴细胞是一种重要的炎性细胞,其表达水平通常代表着炎症水平的高低。在 SO 组中,淋巴细胞的比例低,凋亡水平低,正说明了 SO 组中淋巴细胞处于一个良性的循环中。相反,淋巴细胞在 SAP 组中的高表达与高凋亡,说明了淋巴细胞的生成与因抗炎所致的凋亡,处于一个高速的循环之中。由于淋巴细胞能分泌诸多炎性因子,炎性因子在 SAP 患者体内的蓄积,可导致“炎症风暴”的产生,这是胰腺炎患者死亡最常见的原因之一<sup>[22-23]</sup>。因此通过调控 IRE1 的表达,干预淋巴细胞的凋亡,减少炎症因子的释放可能是 SAP 的一个新的治疗思路。

#### 参考文献:

[1] Yasuda H, Horibe M, Sanui M, et al. Etiology and mortality in severe acute pancreatitis: A multicenter study in Japan[J]. *Pancreatol*, 2020, 20(3): 307-317.

[2] Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, et al. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7): 1994-2007.

[3] Qin YQ, Liao PH, You YW, et al. The role of Fas expression on the occurrence of immunosuppression in severe acute pancreatitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(11): 3300-3307.

[4] Wang QX, Liu MX, Chen Y, et al. Muscovy duck reovirus p10.8 protein induces ER stress and apoptosis through the Bip/IRE1/XBP1 pathway[J]. *Vet Microbiol*, 2019, 228: 234-245.

[5] Yang XF, Zhang XX, Lin ZQ, et al. Chaiqin chengqi decoction alleviates severe acute pancreatitis associated acute kidney injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress and subsequent apoptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 110024.

[6] Schmidt J, Lewandrowski K, Fernandez-del Castillo C, et al. Histopathologic correlates of serum amylase activity in acute experimental pancreatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 1992, 37(9): 1426-1433.

[7] Ruan QQ, Lu H, Zhu HY, et al. A network-regulative pattern in the pathogenesis of kidney injury following severe acute pancreatitis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109978.

[8] Shi CY, Hou CQ, Zhu XL, et al. SRT1720 ameliorates sodium taurocholate-induced severe acute pancreatitis in rats by suppressing NF- $\kappa$ B signalling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 50-57.

[9] Matta B, Gougol A, Gao XT, et al. Worldwide Variations in Demographics, Management, and Outcomes of Acute Pancreatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(7): 1567-1575.

[10] Sendler M, van den Brandt C, Glaubitz J, et al. NLRP3 Inflammasome Regulates Development of Systemic Inflammatory Response and Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndromes in Mice With Acute Pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(1): 253-269. e14.

[11] Yang R, Tenhunen J, Tonnessen TI. HMGB1 and Histones Play a Significant Role in Inducing Systemic Inflammation and Multiple Organ Dysfunctions in Severe Acute Pancreatitis [J]. *Int J Inflam*, 2017, 2017: 1817564.

[12] 王嘉锋, 邓小明. 脓毒症中性粒细胞功能障碍[J]. *实用休克杂志(中英文)*, 2019, 3(2): 70-73.

[13] Wang CL, Li N, Ma T, et al. Ulinastatin promotes T lymphocyte apoptosis in rats with severe acute pancreatitis via mitochondrial pathways [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 5511-5518.

[14] 王春立, 寇丽, 尤胜义. 乌司他丁对重症胰腺炎大鼠 T 淋巴细胞凋亡的影响[J]. *天津医药*, 2006, 34(7): 479-481.

[15] Yatchenko Y, Horwitz A, Birk R. Endocrine and exocrine pancreas pathologies crosstalk: Insulin regulates the unfolded protein response in pancreatic exocrine acinar cells [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 375(2): 28-35.

[16] 罗椿意, 李维, 刘双全. 内质网应激与感染性疾病研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2020, 48(2): 218-220, 224.

[17] Rohde C, Becker S, Krähling V. Marburg virus regulates the IRE1/XBP1-dependent unfolded protein response to ensure efficient viral replication [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2019, 8(1): 1300-1313.

[18] Szmola R, Sahin-Tóth M. Pancreatitis-associated chymotrypsinogen C (CTRC) mutant elicits endoplasmic reticulum stress in pancreatic acinar cells [J]. *Gut*, 2010, 59(3): 365-372.

[19] Barez SR, Atar AM, Aghaei M. Mechanism of inositol-requiring enzyme 1- $\alpha$  inhibition in endoplasmic reticulum stress and apoptosis in ovarian cancer cells [J]. *J Cell Commun Signal*, 2020, 14(4): 403-415.

[20] Lugea A, Gerloff A, Su HY, et al. The Combination of Alcohol and Cigarette Smoke Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Cell Death in Pancreatic Acinar Cells [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(6): 1674-1686.

[21] Guo J, Wang XX, Luo RJ, et al. Effect of Chaiqinchengqi decoction on inositol requiring enzyme 1 $\alpha$  in alveolar macrophages of dogs with acute necrotising pancreatitis induced by sodium taurocholate [J]. *J Tradit Chin Med*, 2015, 35(4): 434-439.

[22] 袁松华, 何涌泉, 徐建青, 等. 炎症因子风暴对老年小鼠感染免疫应答的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(12): 1-8.

[23] 邹琪, 赵士兵, 吴强, 等. 脓毒症患者外周血淋巴细胞中微小 RNA-126 表达量与细胞凋亡及预后的相关性分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(8): 938-942.

收稿日期: 2021-01-11; 修回日期: 2021-03-15