

·综述·

炎症抑制在内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎防治中
作用及机制的研究进展

沈勤 吴高珏

江南大学附属中心医院(无锡市第二人民医院)消化内科,无锡 214002

通信作者:吴高珏,Email:wugaojue@aliyun.com

【提要】 内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎是内镜逆行胰胆管造影术后最常见和最危险的并发症,除操作技术的改进和必要的胰管支架置入术外,抑制炎症反应是目前较为公认的预防和治疗方法。本文对内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的炎症反应机制及相关信号通路的研究进展进行了综述。

【关键词】 胰胆管造影术,内窥镜逆行; 术后胰腺炎; 预防; 治疗

基金项目: 无锡市“太湖之光”科技攻关(医疗卫生技术攻关)项目(Y20212028);无锡市“双百”中青年医疗卫生后备拔尖人才项目(HB2020025)

Role and mechanism progress of inflammation inhibition in the prevention and treatment of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis

Shen Qin, Wu Gaojue

Department of Gastroenterology, Jiangnan University Affiliated Central Hospital (Wuxi No.2 People's Hospital), Wuxi 214002, China

Corresponding author: Wu Gaojue, Email: wugaojue@aliyun.com

内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)起源于1968年,之后技术不断改进。与传统外科手术相比,ERCP操作时间短、创伤小、住院时间短,在胆胰疾病的诊断及治疗方面得到广泛应用。但作为难度较高的内镜微创手术之一,其并发症不容忽视^[1]。ERCP术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)是ERCP术后最常见的并发症。我国2018版ERCP指南指出,PEP发生率约为9.7%,对于高危人群而言,其发生率甚至可达14.7%^[2]。2021年美国的一项回顾性研究提示,近十年来PEP发生率为4.5%,住院率为13.3%,死亡率达4.38%,且仍有上升趋势,至少造成2亿美元/年的医疗费用,显著增加了经济负担^[3]。

PEP的预防和治疗是临床关注和研究的热点。PEP是一个复杂的生理病理过程,发病机制尚不清楚。反复胰管插管及注入造影剂或Oddi括约肌切开时的热损伤,导致括约肌痉挛或胰管开口水肿,进而胰液流出受阻,是导致PEP最常见的原因。此外,手术过程中的机械、化学、酶和微生物

等均可导致胰腺损伤。相关的防治方法除ERCP操作技术的改进和必要时置入胰管支架外,还有药物防治。目前较为公认的药物防治方法中,抑制炎症反应是PEP预防和治疗的关键。本文就PEP防治中炎症反应的相关机制及通路的研究进展做一综述。

一、PEP的诊断及防治

PEP诊断的金标准为1991年Cotton共识^[4],即指ERCP术后新发的腹痛或原有腹痛加重,且ERCP术后24 h血淀粉酶或脂肪酶是正常值3倍以上。该标准的PEP严重程度由住院时间长短来评估:轻型为需住院治疗或住院延长2~3 d,中型为需住院4~10 d,重度为住院10 d以上或出现坏死性胰腺炎/假性囊肿形成需要经皮引流或手术干预。也有文献采用2012版的亚特兰大标准^[5],但该标准针对所有的急性胰腺炎,根据是否存在器官功能衰竭及其持续时间(是否超过48 h)来判断严重程度,被认为更适合PEP的严重程度评估。

PEP的危险因素具有累加效果,主要有:①患者自身相

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20231205-00366

收稿日期 2023-12-05 本文编辑 朱悦

引用本文:沈勤,吴高珏. 炎症抑制在内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎防治中作用及机制的研究进展[J].

中华消化内镜杂志, 2024, 41(9): 752-756. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20231205-00366.



关危险因素,包括可疑的 Oddi 括约肌功能障碍、女性、年龄<50岁、既往有胰腺炎病史、PEP病史、胰腺体积较大、胰腺充满脂肪、长期吸烟、个体肥胖、妊娠、胰岛素抵抗等^[2,6-8];②与操作本身相关危险因素,包括胰管显影、球囊扩张不充分、困难插管、胰管导丝插入>1次、胆管结石清除失败等^[7,9]。操作医师经验不丰富、医院规模较小等混杂因素可导致 PEP 的发生率增加^[10]。

目前 PEP 的预防主要包括操作技术预防和药物预防两方面。前者除提高术者操作技术及丰富操作经验外,预防性胰管支架置入被认为能有效降低 PEP 和术后高淀粉酶血症的风险。后者药物预防方面,非甾体类抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)在 PEP 防治中循证级别最高。欧洲、日本和我国的指南均建议对没有禁忌证的患者使用 NSAIDs 抑制炎症反应,如直肠给药双氯芬酸或吲哚美辛^[2,10-11]。其他药物,包括胰酶抑制剂(生长抑素、奥曲肽)、蛋白酶抑制剂(加贝酯、乌司他丁)、松弛 Oddi 括约肌药物(硝酸甘油)、水化(乳酸林格液等进行充分补液)、抗生素等,在 PEP 预防中的作用尚缺乏足够的高级别循证依据或仍存在争议。

欧洲胃肠内镜协会指南提出:有 NSAIDs 禁忌证的患者,可以使用水化预防 PEP^[10]。微循环障碍是 PEP 发生、发展的重要机制之一,而 ERCP 围手术期禁食易引起胰腺血流灌注不足。Park 等^[12]的一项试验序贯分析,纳入了 12 项随机对照临床研究,提示采用生理盐水或乳酸林格液在 ERCP 围手术期进行水化治疗,显著降低了 PEP 发生率。Choi 等^[13]的一项纳入 510 例患者的随机双盲研究提示,在 ERCP 围手术期予乳酸林格液进行强力水化(即在 ERCP 术前予 10 mL/kg,术中予 3 mL·kg⁻¹·h⁻¹,术后 8 h 予 10 mL/kg 进行水化),与标准水化(即在 ERCP 术中和术后 8 h 予 1.5 mL·kg⁻¹·h⁻¹ 进行水化)相比,PEP 发生率显著降低,且中重度 PEP 的比例也显著下降。

二、PEP 与系统性炎症

正常机体内,促炎因子与抗炎因子通常处于动态平衡。ERCP 作为一项有创性操作,机械、化学、热损伤、微生物等因素可能引起胰腺组织损伤、酶原激活、促炎趋化因子聚集,导致白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子升高,激活单核巨噬细胞系统,进一步激活及招募炎症因子聚集,抑炎因子 IL-10、IL-22 等下降,导致胰腺局部及全身的炎症级联反应,严重的可诱发瀑布样炎症风暴,甚至器官衰竭。同时,可进一步影响肠道运动功能、屏障功能等,引起毒素堆积、肠道菌群过度增殖和移位,进一步加重机体损害,形成“二次打击”^[14]。Zeng 等^[15]的一项针对儿童 ERCP 的随机多中心临床研究发现,ERCP 术前 0.5 h 至术后 24 h 外敷芒硝,可显著降低 PEP 的发生率,且有镇痛和抑制炎症因子 IL-6、TNF- α 的作用,提示外敷芒硝可能通过抑制炎症反应,预防 PEP 的发生。因此,炎症反应在 PEP 的发生、发展及演变中起关键作用,抑制炎症反应是预防和治疗 PEP 的关键。

目前公认的使用 NSAIDs 预防 PEP 的方法,主要通过抑制环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)减少花生四烯酸产生,进而抑制前列腺素生成、促炎因子聚集,抑制炎症反应,降低 PEP 的发生^[10,16]。但是,NSAIDs 的相关不良反应一定程度限制了其应用。进一步探讨 PEP 的炎症反应机制,建立有效的 PEP 抗炎防治策略,寻找新的靶点,对于 PEP 的防治和 ERCP 技术的应用尤为关键。

三、PEP 相关炎症通路

(一)胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)

CAP 是一条神经免疫抗炎通路^[17],主要由迷走神经及释放的胆碱能神经递质,作用于具有 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR)的免疫细胞,进而调节机体免疫。外周的炎症反应通过迷走传入神经到达孤束核,可通过孤束核与其他脑区核团(如迷走神经背核等)进行信号传导,传出神经可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,释放胆碱能神经递质,与免疫细胞表面的 $\alpha 7$ nAChR 结合,激活抗炎信号通路,启动全身炎症反应应答,抑制炎症介质 IL-6、TNF- α 等释放,激活抑炎因子 IL-10,调控炎症反应。

目前研究认为 CAP 主要由化学刺激和神经电刺激启动。Shahid 等^[18]研究发现:在实验动物模型中,给小鼠注射化学刺激药物 GTS-21 可以激活脾脏 T 细胞表面的 $\alpha 7$ nAChR,调控 CD4、CD25 调节性 T 细胞,抑制炎症介质释放,预防 PEP。而在神经电刺激方面,我们既往的临床研究,在急性胰腺炎早期行内关和足三里的经皮穴位电刺激,改善胃肠动力障碍,并降低了血清 C 反应蛋白和 TNF- α 水平,可能是通过上调迷走神经活性及下调交感神经活性发挥作用^[19]。且 Zhang 等^[20]予急性胰腺炎大鼠行足三里电针刺激治疗,降低了胰腺组织病理评分及血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平,而迷走神经切断术或阻断 $\alpha 7$ nAChR,则阻断了电针刺激治疗的作用,提示上述穴位电针/电刺激治疗通过 CAP 发挥作用,可能为 PEP 的防治提供新的思路。

此外, Schneider 等^[21]在诱发大鼠急性坏死性胰腺炎过程中(与急性胰腺炎造模药物同步注射)或疾病早期(晚于急性胰腺炎造模药物 3 h),采用中枢 $\alpha 2$ 受体激动剂,减轻了胰腺水肿坏死及血清前炎症因子高迁移率族蛋白 B1(high-mobility group protein B1, HMGB1)水平;而中枢 $\alpha 2$ 受体激活,可能是通过抑制交感神经活性,上调迷走神经活性,进而通过 CAP 在胰腺炎中发挥抗炎作用。且由于中枢 $\alpha 2$ 受体激动剂在胰腺炎诱发早期的治疗作用,该研究认为可能在 PEP 预防中有望成为治疗靶点。

目前研究认为,PEP 的病理生理机制中,COX-2/前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)通路和核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)是 CAP 的下游环节。

1. COX-2/PGE2 通路:COX 是一种双功能酶,主要包括 COX-1 和 COX-2 两种。COX-2 是前列腺素合成过程中的关

键酶,可催化花生四烯酸转换为 PGE2 和前列腺素 I₂(prostaglandin I₂,PGI₂)等,进而刺激炎症细胞释放促炎细胞因子,如 IL-6 和 TNF- α ,而 TNF- α 是激活 NF- κ B 信号通路的重要因子。

研究提示,COX-2/PGE2 通路可能是 CAP 的下游环节^[22]。激活 α 7nAChR 可通过降低 COX-2 和微粒体 PGE 合酶-1 及 PGE2 的分泌,抑制 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的 mRNA 表达水平,从而抑制炎症。NSAIDs 即通过 COX-2/PGE2 通路发挥抗炎作用。Nawaz 等^[23]的临床研究提示,165 例 ERCP 患者中,使用双氯芬酸的 PEP 发生率为 9.7%,显著低于安慰剂组(PEP 发生率 22.9%),提示 NSAIDs 能预防 PEP 的发生。Geng 等^[24]在 PEP 大鼠模型中,ERCP 术前 30 min 预防性应用吲哚美辛或帕瑞考昔,通过抑制 COX-2 的表达水平减少了炎症细胞因子释放、中性粒细胞胰腺浸润和 NF- κ B p65 激活,从而抑制 PEP 发生。

2. NF- κ B 通路: NF- κ B 是抗炎通路中重要的调控因子,主要包括 5 种蛋白质,分别为 RelA (p65)、RelB、c-Rel、NF- κ B1 (p50) 和 NF- κ B2 (p52)。NF- κ B 存在于几乎所有多细胞生物中,参与调控炎症、免疫反应等,是引起胰腺炎的主要炎症因子,同时也会诱发如 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子,导致炎症级联反应,因而是许多炎症通路的关键环节。

α 7nAChR 可以通过抑制 NF- κ B 的核转位,抑制炎症反应,抑制 HMGB1 分泌,从而改善炎症反应^[25-28]。一项动物实验研究发现,向小鼠胆总管内注入造影剂诱发 PEP,通过 Ca²⁺/钙调神经磷酸激酶(calceinurin, CaN)通路的激活引起 NF- κ B 活化,造成胰腺及周围组织炎症反应及血清淀粉酶水平显著高于缺乏 CaN 催化亚基的 Cnab^{-/-}小鼠或造模前注射 CaN 抑制剂他克莫司的小鼠,提示抑制 Ca²⁺/CaN/NF- κ B 通路,进而抑制炎症反应,有望预防 PEP^[29]。另一项队列研究比较了 216 例肝移植术后行 ERCP 与 495 例未接受肝移植行 ERCP 的患者,提示使用他克莫司的肝移植后患者的 PEP 发生率显著低于未接受肝移植的患者,提示他克莫司作为 CaN 抑制剂,可能通过抑制 CaN 依赖性炎症级联反应,下调 NF- κ B,进而抑制 PEP 的发生^[30]。Ni 等^[31]的动物研究也发现:在胰管内注入含有他克莫司的造影剂与注入普通造影剂组相比,胰腺的炎症因子如 IL-6 等显著降低,可预防 PEP,且对围手术期肝肾功能无不良影响。

(二) 蛋白酶激活受体(protease activated receptor, PAR)-2 信号通路

PAR 是一个独特的有 7 次跨膜片段的 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)家族,包括 4 个成员 PAR-1、PAR-2、PAR-3、PAR-4,其中 PAR-2 主要分布于胃肠道、胰腺、神经细胞、免疫细胞等,主要参与炎症反应、细胞迁移、过敏反应等^[32]。胰蛋白酶、细菌等激活 PAR-2,导致胰管上皮紧密连接破坏,胰液渗漏,引起胰腺炎症发生。另一方面,PAR-2 刺激胰酶的释放,引起周围组织损伤,促炎因子 IL-6、TNF- α 释放,进一步加重胰腺炎。Peng 等^[33]发现

天冬酰胺酶可以通过 PAR-2 诱导急性胰腺炎。Kawaguchi 等^[34]研究发现 ERCP 患者通过鼻胰引流术引出含有细菌的胰液,抑制细菌等激活 PAR-2,从而减少 IL-6、TNF- α 等因子释放,不仅可以缓解 PEP 引起的疼痛,而且可以预防 PEP 的发生。

四、肠道菌群在胰腺炎症反应中的作用及机制

人类肠道内含有丰富的微生物群落,与中枢神经系统、肠神经系统、免疫细胞等共同组成双向调节的“脑肠-微生物轴”,参与机体的免疫调节和炎症反应。大量研究表明急性胰腺炎的发生与肠道内微生物有着密切关系,肠道菌群失衡、移位和(或)肠道屏障受损,可加重炎症反应^[35]。但是肠道菌群在 PEP 急性炎症反应中的作用及机制目前仍鲜有报道。

许多动物研究证实了肠道菌群及肠道屏障功能异常是导致急性胰腺炎炎症加剧的重要机制。Fu 等^[36]研究发现,急性胰腺炎小鼠较长期的小肠潘氏细胞数量下降,引起肠道屏障功能障碍及菌群失调,导致 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子升高,加剧了急性胰腺炎的严重程度。另有研究表明,肠道内大肠杆菌-志贺菌的相对丰度与血清中 IL-6 等促炎因子水平呈正相关^[37]。而 IL-6 被认为在胰腺炎中可通过经典通路及 Trans 通路显著加重急性胰腺炎的炎症反应及肺损伤^[38]。Mei 等^[39]予急性重症胰腺炎模型小鼠口服壳寡糖(chitosan oligosaccharides, Cos),通过降低肠道内致病菌大肠杆菌-志贺菌,上调有益菌数量,抑制胰腺及肠道内炎症因子如 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 等产生,抑制胰腺炎症。Xiong 等^[40]在急性胰腺炎小鼠造模前,用 500 mg/kg 的高剂量丁酸盐灌胃 1 周,显著抑制了胰腺组织中巨噬细胞及中性粒细胞的聚集,以及 IL-1 β 和 TNF- α 的浓度升高;且可保护结肠黏膜,使肠道拟普雷沃菌属和拟杆菌目等相对丰度增加,嗜黏蛋白阿克曼菌相对丰度降低,提示高剂量的丁酸盐可以通过维持肠道屏障功能、调控肠道菌群丰度抑制胰腺炎症。

肠道菌群与 PEP 的研究鲜有报道,仅国内有相关临床研究报道^[41]:采用传统中医“通”法,在 ERCP 前后予柴胡、大黄高位保留灌肠,降低了 PEP 发生率,被认为与维持肠道菌群稳态及抑制胰腺及肠道释放促炎因子有关。杨喜悦等^[42]研究发现,与 ERCP 前后单用吲哚美辛肛塞相比,术前 1 d 联合加味大柴胡汤灌肠,可降低 PEP 的发生率,可能通过下调 JAK/STAT3 信号通路,改善肠道通透性及抑制炎症反应。

五、小结与展望

ERCP 在我国开展已有 50 余年,操作技术已达到国际水平,但 PEP 仍是最常见、最严重的并发症,也是国内外学者关注的热点^[43]。PEP 的预防,一方面国外推荐需推行标准的分阶段 ERCP 手术医师培养及技能培训,包括采用离体组织及在体动物模型、计算机及视觉模拟手术、人体手术的分阶段标准训练^[44],也可通过人工智能建立 PEP 预测模型,进行更精准的术前评估^[45];另一方面,需要更多高质量的大

样本随机对照研究为水化、胰酶抑制剂等药物在 PEP 预防中的应用提供循证依据。在较为公认的应用炎症抑制药物防治 PEP 中,由于过敏及不良反应限制了传统 NSAIDs 的应用,而 PEP 炎症通路中新的治疗靶点的研究有望为临床 PEP 的有效防治提供新的思路。

PEP 是由多种机制共同作用而引起的复杂的病理生理过程,炎症通路是发病机制较为公认的关键环节,也是 PEP 防治的关键。PEP 相关炎症通路涉及脑肠-微生物轴,包括自主神经、胃肠激素、免疫细胞、肠道微生物等及相关信号通路^[46]。迷走神经通过脑肠肽等调节免疫系统及肠道微生物群,同时肠道微生物群通过代谢产物等调节 T 细胞、巨噬细胞等免疫细胞的分化及功能,进而调节炎症反应、并可参与神经信号传导^[46-47]。上述脑肠-微生物交互作用中相关信号通路的深入探索,对于寻找抑制炎症反应,防治 PEP 的新靶点具有重要意义。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Huang-Fu L, Qian YH, Qian MJ. The correlation between postoperative complications of ERCP and quality of life after discharge in patients with choledocholithiasis[J]. *Ann Palliat Med*, 2021,10(7):7794-7801. DOI: 10.21037/apm-21-1373.
- [2] 中华医学会消化内镜学分会 ERCP 学组, 中国医师协会消化医师分会胆胰学组, 国家消化系统疾病临床医学研究中心. 中国经内镜逆行胰胆管造影术指南(2018 版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(12): 2537-2554. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.12.009.
- [3] Mutneja HR, Vohra I, Go A, et al. Temporal trends and mortality of post-ERCP pancreatitis in the United States: a nationwide analysis[J]. *Endoscopy*, 2021,53(4):357-366. DOI: 10.1055/a-1220-2242.
- [4] Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus[J]. *Gastrointest Endosc*, 1991, 37(3): 383-393. DOI: 10.1016/s0016-5107(91)70740-2.
- [5] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. *Gut*, 2013, 62(1): 102-111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
- [6] Kim EJ, Cho JH, Oh KY, et al. The Risk factors for moderately severe and severe post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis according to the revised Atlanta classification[J]. *Pancreas*, 2017, 46(9): 1208-1213. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000912.
- [7] Köseoglu H, Solakoglu T, Başaran M, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: it depends on the ERCP indication[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2020,83(4):598-602.
- [8] Park CH, Chung MJ, Park DH, et al. Impact of pancreatic fat on the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. *Surg Endosc*, 2022, 36(8):5734-5742. DOI: 10.1007/s00464-022-09070-8.
- [9] Lin Y, Liu X, Cao DQ, et al. Analysis of risk factors and prevention strategies of post-ERCP pancreatitis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017,21(22):5185-5190. DOI: 10.26355/eurev_201711_13838.
- [10] Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline[J]. *Endoscopy*, 2020, 52(2): 127-149. DOI: 10.1055/a-1075-4080.
- [11] Mine T, Morizane T, Kawaguchi Y, et al. Clinical practice guideline for post-ERCP pancreatitis[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(9):1013-1022. DOI: 10.1007/s00535-017-1359-5.
- [12] Park TY, Kang H, Choi GJ, et al. Aggressive hydration for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: trial sequential analysis[J]. *Surg Endosc*, 2023, 37(2): 1366-1375. DOI: 10.1007/s00464-022-09808-4.
- [13] Choi JH, Kim HJ, Lee BU, et al. Vigorous periprocedural hydration with lactated Ringer's solution reduces the risk of pancreatitis after retrograde cholangiopancreatography in hospitalized patients[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(1):86-92.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.06.007.
- [14] Zhu Y, Mei Q, Fu Y, et al. Alteration of gut microbiota in acute pancreatitis and associated therapeutic strategies[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111850. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111850.
- [15] Zeng JQ, Zhang TA, Yang KH, et al. External use of mirabilite to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in children: a multicenter randomized controlled trial[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2023,15(4):712-722. DOI: 10.4240/wjgs.v15.i4.712.
- [16] Lyu Y, Cheng Y, Wang B, et al. What is impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *BMC Gastroenterol*, 2018, 18(1): 106. DOI: 10.1186/s12876-018-0837-4.
- [17] Lei W, Duan Z. Advances in the treatment of cholinergic anti-inflammatory pathways in gastrointestinal diseases by electrical stimulation of vagus nerve[J]. *Digestion*, 2021, 102(2):128-138. DOI: 10.1159/000504474.
- [18] Shahid RA, Vigna SR, Huang MN, et al. Nicotinic stimulation of splenic T cells is protective in endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced acute pancreatitis in mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2022, 323(5): G420-G427. DOI: 10.1152/ajpgi.00156.2022.
- [19] Xuan JL, Zhu YW, Xu WH, et al. Integrative effects of transcutaneous electrical acustimulation on abdominal pain, gastrointestinal motility, and inflammation in patients with early-stage acute pancreatitis[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2022,34(4):e14249. DOI: 10.1111/nmo.14249.
- [20] Zhang L, Wu Z, Zhou J, et al. Electroacupuncture ameliorates acute pancreatitis: a role for the vagus nerve-mediated cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Front Mol Biosci*, 2021,8:647647. DOI: 10.3389/fmolb.2021.647647.
- [21] Schneider L, Jabrailova B, Salem M, et al. Stimulation of central $\alpha 2$ receptors attenuates experimental necrotizing pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2016,45(2):260-264. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000474.
- [22] Peng-Fei H, A-Ru-Na, Hui C, et al. Activation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor protects bovine endometrial tissue against LPS-induced inflammatory injury via JAK2/STAT3 pathway and COX-2 derived prostaglandin E(2)[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 900: 174067. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174067.

- [23] Nawaz MH, Sarwar S, Nadeem MA. Post-ERCP Pancreatitis: risk factors and role of NSAIDs in primary prophylaxis[J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(3): 426-431. DOI: 10.12669/pjms.36.3.1804.
- [24] Geng C, Li X, Li Y, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alleviate severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by inhibiting inflammation and reducing apoptosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020,35(5):896-904. DOI: 10.1111/jgh.15012.
- [25] Xu D, Lv Y, Wang J, et al. Deciphering the mechanism of Huang-Lian-Jie-Du-Decoction on the treatment of sepsis by formula decomposition and metabolomics: enhancement of cholinergic pathways and inhibition of HMGB-1/TLR4/NF- κ B signaling[J]. *Pharmacol Res*, 2017,121:94-113. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.04.016.
- [26] Zhu C, Chen T, Liu B. Inhibitory effects of miR-25 targeting HMGB1 on macrophage secretion of inflammatory cytokines in sepsis[J]. *Oncol Lett*, 2018,16(4):5027-5033. DOI: 10.3892/ol.2018.9308.
- [27] Ren C, Yao RQ, Wang LX, et al. Antagonism of cerebral high mobility group box 1 ameliorates dendritic cell dysfunction in sepsis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 665579. DOI: 10.3389/fphar.2021.665579.
- [28] 石星星, 姚建华, 王成, 等. $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体激动剂通过抑制核转录因子- κ B 活化可减轻脂多糖诱导的巨噬细胞炎症反应[J]. *中华危重病急救医学*, 2017,29(4):300-305. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.003.
- [29] Jin S, Orabi AI, Le T, et al. Exposure to radiocontrast agents induces pancreatic inflammation by activation of nuclear factor- κ B, calcium signaling, and calcineurin[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(3): 753-764. e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.004.
- [30] Oh HC, Easler JJ, El Hajj II, et al. Effect of calcineurin inhibitor on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in patients with liver transplantation: a propensity-matched cohort study[J]. *Korean J Intern Med*, 2020, 35(6): 1364-1370. DOI: 10.3904/kjim.2019.444.
- [31] Ni J, Khalid A, Lin YC, et al. Preclinical safety evaluation of calcineurin inhibitors delivered through an intraductal route to prevent post-ERCP pancreatitis demonstrates endocrine and systemic safety[J]. *Pancreatol*, 2023, 23(4): 333-340. DOI: 10.1016/j.pan.2023.03.009.
- [32] Suhaj P, Olejar T, Matej R. PAR2: The cornerstone of pancreatic diseases[J]. *Physiol Res*, 2022,71(5):583-596. DOI: 10.33549/physiolres.934931.
- [33] Peng S, Gerasimenko JV, Tsugorka T, et al. Calcium and adenosine triphosphate control of cellular pathology: asparaginase-induced pancreatitis elicited via protease-activated receptor 2[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2016, 371(1700): 20150423. DOI: 10.1098/rstb.2015.0423.
- [34] Kawaguchi S, Kikuyama M, Satoh T, et al. Use of nasopancreatic drainage for severe post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a case series[J]. *Intern Med*, 2018, 57(18): 2657-2662. DOI: 10.2169/internalmedicine.0549-17.
- [35] Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019,76(3):473-493. DOI: 10.1007/s00018-018-2943-4.
- [36] Fu Y, Mei Q, Yin N, et al. Paneth cells protect against acute pancreatitis via modulating gut microbiota dysbiosis[J]. *mSystems*, 2022, 7(3): e0150721. DOI: 10.1128/msystems.01507-21.
- [37] Zhu Y, He C, Li X, et al. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice[J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54(4): 347-358. DOI: 10.1007/s00535-018-1529-0.
- [38] Rose-John S. Local and systemic effects of interleukin-6 (IL-6) in inflammation and cancer[J]. *FEBS Lett*, 2022, 596(5): 557-566. DOI: 10.1002/1873-3468.14220.
- [39] Mei QX, Hu JH, Huang ZH, et al. Pretreatment with chitosan oligosaccharides attenuate experimental severe acute pancreatitis via inhibiting oxidative stress and modulating intestinal homeostasis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(6): 942-953. DOI: 10.1038/s41401-020-00581-5.
- [40] Xiong Y, Ji L, Zhao Y, et al. Sodium butyrate attenuates taurocholate-induced acute pancreatitis by maintaining colonic barrier and regulating gut microorganisms in mice[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 813735. DOI: 10.3389/fphys.2022.813735.
- [41] 曹小乐, 张文兴. 运用柴胡、大黄高位保留灌肠预防经内镜逆行性胰胆管造影术后胰腺炎研究——基于“通”法[J]. *亚太传统医药*, 2021, 17(4): 84-87. DOI: 10.11954/ytctty.202104022.
- [42] 杨喜悦, 马骄阳, 韩文静, 等. 加味大柴胡汤预防胆总管结石 ERCP 术后胰腺炎的临床研究[J]. *临床误诊误治*, 2023, 36(4):101-104. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2023.04.022.
- [43] 李兆申. 风雨兼程半世纪 不忘初心续前行: 纪念 ERCP 50 岁[J]. *中华消化内镜杂志*, 2018, 35(8): 533-535. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.08.001.
- [44] Borrelli de Andreis F, Mascagni P, Schepis T, et al. Prevention of post-ERCP pancreatitis: current strategies and novel perspectives[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2023, 16: 17562848231155984. DOI: 10.1177/17562848231155984.
- [45] Takahashi H, Ohno E, Furukawa T, et al. Artificial intelligence in a prediction model for postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. *Dig Endosc*, 2024,36(4):463-472. DOI: 10.1111/den.14622.
- [46] Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis[J]. *Front Neurosci*, 2018,12:49. DOI: 10.3389/fnins.2018.00049.
- [47] Dicks L. Gut bacteria and neurotransmitters[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(9): 1838. DOI: 10.3390/microorganisms10091838.