

大黄素治疗重症急性胰腺炎并发急性肺损伤临床前研究的 Meta 分析^Δ

杨菊^{1,2*}, 王加伟^{1,2}, 张照^{1,2}, 谢淑莹^{2,3}, 魏士长², 李浩田², 景漫毅², 马骁¹, 赵艳玲^{1,2#} (1. 成都中医药大学药学院, 成都 611137; 2. 中国人民解放军总医院第五医学中心药剂室, 北京 100039; 3. 南方医科大学药学院, 广州 510000)

中图分类号 R285.5; R965 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)07-0828-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.07.015



摘要 目的: 系统评价大黄素治疗重症急性胰腺炎并发急性肺损伤的疗效。方法: 通过计算机检索 Embase、PubMed、the Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普数据库和万方数据库 7 个数据库, 搜索时间限制为 2011 年 1 月 1 日至 2022 年 6 月 12 日, 收集大黄素与重症急性胰腺炎并发急性肺损伤(SAP-ALI)的临床前实验研究。通过筛选文献、提取数据和评估纳入研究的偏倚风险, 使用 SYRCLE 动物实验偏倚风险评估工具进行质量评估, 使用 RevMan 和 Stata 软件进行 Meta 分析。并且对不同语言类型、模型剂量、给药方法和治疗剂量的主要结果指标进行亚组分析。结果: 共纳入 11 项研究, 涉及 257 只动物, 实验组(大黄素干预)136 只, 对照组(常规干预)121 只。Meta 分析结果显示, 大黄素可以显著降低 SAP-ALI 动物模型的肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1β 、白细胞介素 6、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3、肺组织炎症评分、胰腺炎症评分、肺部干湿重比、淀粉酶、动脉二氧化碳分压、凋亡相关斑点样蛋白、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 1 等指标水平, 显著升高动脉氧分压水平, 与对照组的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。经亚组分析, 肺组织炎症评分的异质性受到语言类型、模型剂量、给药方式的影响 ($P < 0.05$), 而血清淀粉酶并未受到亚组影响。结论: 从现有证据来看, 大黄素可保护胰腺和肺功能, 延缓组织损伤, 可作为治疗 SAP-ALI 的潜在治疗药物。然而, 此证据质量一般且为临床前研究, 仍需要更高层次的证据验证该结论。

关键词 大黄素; 重症急性胰腺炎; 急性肺损伤; 动物模型; Meta 分析

Meta-Analysis of Preclinical Studies on Emodin in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis Complicated with Acute Lung Injury^Δ

YANG Ju^{1,2*}, WANG Jiawei^{1,2}, ZHANG Zhao^{1,2}, XIE Shuying^{2,3}, WEI Shizhang², LI Haotian², JING Manyi², MA Xiao¹, ZHAO Yanling^{1,2} (1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 3. College of Pharmacy, Southern Medical University, Guangzhou 510000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy of emodin in the treatment of severe acute pancreatitis complicated by acute lung injury. **METHODS:** Embase, PubMed, the Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP and Wanfang Data were retrieved to collect preclinical studies on emodin in the treatment of severe acute pancreatitis complicated with acute lung injury (SAP-ALI) from Jan. 1st, 2011 to Jun. 12th, 2022. Quality assessment was performed by screening the literature, extracting data, and assessing the risk of bias in the included studies by using the SYRCLE risk of bias assessment tool for animal experiments. Meta-analysis was performed by using RevMan and Stata software. And subgroup analysis were performed on key outcome indicators for different language types, model doses, administration methods and treatment doses. **RESULTS:** A total of 11 studies were enrolled, including 257 animals, with 136 cases in the experimental group (emodin intervention) and 121 cases in the control group (routine intervention). Meta-analysis showed that emodin significantly reduced the levels of tumor necrosis factor- α , interleukin- 1β , interleukin-6, NOD-like receptor thermoprotein structural domain-associated protein 3, lung tissue inflammation score, pancreatic inflammation score, lung wet weight/dry weight, amylase, arterial

^Δ 基金项目: 国家重点研发计划项目 (No. 2018YFC1704504); 国家自然科学基金重大项目 (No. 82192915); 中国医药教育协会 2020 重大科学攻关问题和医药技术难题科研课题 (No. 2020KTZ002)

* 硕士研究生。研究方向: 中药药理学及中药新药研发。E-mail: 1814263442@qq.com

通信作者: 研究员, 博士生导师。研究方向: 中药药理学及中药新药研发。E-mail: zhaoyl2855@126.com

partial pressure of carbon dioxide, apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD and cysteine-containing aspartate protein hydrolase 1, and significantly increased the levels of arterial partial pressure of oxygen, the differences with the control group were statistically significant ($P < 0.05$). By subgroup analysis, heterogeneity of lung tissue inflammation scores was influenced by language types, model doses and administration methods ($P < 0.05$), whereas serum amylase was not influenced by subgroup. **CONCLUSIONS:** The available evidence suggests that emodin protects pancreatic and pulmonary function, delays tissue damage, and may be a potential therapeutic agent for the treatment of acute lung injury complicated by severe acute pancreatitis. However, this evidence is of average quality and is a preclinical study, higher-level evidence is still needed to validate this conclusion.

KEYWORDS Emodin; Severe acute pancreatitis; Acute lung injury; Animal model; Meta-analysis

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种胰腺炎性疾病,是许多国家因胃肠道疾病入院的主要原因之一,年综合发病率和病死率在全球范围内呈升高趋势^[1]。AP最普遍的病因是胆结石和乙醇,上述因素会引起腺泡细胞死亡,继而发生局部或全身性炎症并最终导致全身性损伤^[2]。患者全身性损伤以器官衰竭的形式出现,其中肺是发病过程中最易受到损伤的脏器,重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)导致的急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是患者死亡的重要原因^[3-4]。AP通常根据腹痛和血清淀粉酶(AMY)水平进行诊断^[5]。尽管手术、化疗和放疗对其症状有所改善,但仍然有较高的死亡率^[6-7]。药物治疗目前也并不乐观,临床研究指出多数药物具有低效力或毒性的特点^[8]。因此,急需发现疗效积极且使用安全的新型潜在药物。

大黄素是一种天然的蒽醌衍生物,存在于诸多中草药中,现代药理学研究结果表明,大黄素具有广泛的生物活性,包括利尿、抗菌、抗炎、镇痛和保肝等^[9-11]。有研究证明,大黄素通过调节氧化应激和炎症信号发挥对SAP的保护作用^[12]。同时,大黄素可减轻脂多糖诱导的ALI大鼠的肺部炎症^[13];显著减轻AP模型大鼠胰腺组织损伤,降低血清AMY和脂肪酶水平^[14]。国内外多项研究结果证实,大黄素是治疗SAP的一种有效的天然产物。因此,本研究通过系统评价和Meta分析,探讨大黄素对SAP并发ALI(SAP-ALI)的疗效,并探索大黄素发挥治疗作用的可能机制,可在一定程度上为其临床前应用提供证据和理论参考意义。

1 资料与方法

本研究以动物实验系统综述报告标准为参考进行评价^[15]。本研究的方案已经登记在国际前瞻性系统评价登记表(PROSPERO),注册号为CRD42021282420。

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:(1)动物模型为AP并发肺损伤或者SAP并发肺损伤;(2)原始的实验研究文章;(3)随机对照实验;(4)数据完整且存在可比性;(5)实验组采用大黄素治疗;(6)对照组进行常规干预(0.9%氯化钠溶液干预);(7)包括主要或代表性结局指标。

1.1.2 排除标准:动物模型为患有AP无并发性肺损伤的动物;综述等非实验性研究文章;数据不完整或重复发表数据;仅是次要或非代表性结局指标;不符合本研究纳入标准的文献。

1.2 文献检索方法

通过计算机检索Embase、PubMed、the Cochrane Library、中

国生物医学文献数据库、中国知网、维普数据库和万方数据库7个数据库。检索时间限定为2011年1月1日至2022年6月12日。搜集关于大黄素与SAP并发肺损伤相关的动物实验研究,检索采用主题词和自由词相结合的方式,检索词主要包括“大黄素”“急性胰腺炎”“重症急性胰腺炎”“重症急性胰腺炎并发肺损伤”“肺损伤”“急性肺损伤”“ALI”“SAP-ALI”“SAP”和“AP”。对于研究的语言选择,限制中文和英文。

1.3 研究质量评估

2名研究人员使用实验动物实验系统评价中心(SYRCLE)偏差风险评估工具10项量表^[16],评估每项研究中的偏差风险。评估过程中产生的争议通过第3名评价者仲裁解决。

1.4 数据提取

2名研究人员根据纳入标准独立进入数据收集程序。如有分歧,通过第3名评价者解决问题。提取的主要信息主要涉及基本信息、动物信息、造模及给药信息、主要结局指标4个方面。

1.5 亚组分析

设计了4个亚组,分别为语言类型亚组、造模剂量亚组、给药方法亚组、给药剂量亚组。对主要结果如血清AMY水平和肺组织炎症评分进行亚组分析,以评估变量或研究特征对合并效应值大小的影响。同时,亚组分析也可初步探索异质性的可能来源。

1.6 统计学方法

采用RevMan 5.3和Stata 13软件进行统计分析。对于二分类变量,使用95%CI来计算风险比(RR);对于连续型变量,使用标准化平均差(SMD)计算,SMD分析不仅消除了绝对值大小的影响,还消除了度量衡对结果的影响。 χ^2 检验和 I^2 检验被用于评估统计学异质性的影响。对于异质性的界定范围,采用了Cochran偏倚风险评价工具,对于主要结局具有实质性异质性的指标,则进一步分析异质性高的可能主要来源。采用随机效应模型或者固定效应模型来计算合并效应量。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

从7个数据库中初步检索到了112篇可能与研究相关的文献,去掉重复文献、根据标题和摘要初筛、阅读全文复筛后最终确定11篇文献,见图1。

2.2 纳入文献的基本特征

本研究最终纳入了11项随机对照实验^[17-27],共257只动

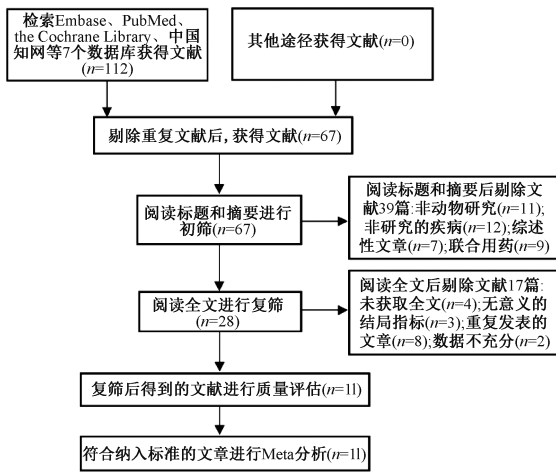


图1 文献筛选流程
Fig 1 Literature screening flow chart

表1 纳入文献的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included literature

文献	语言类型	动物种属	动物性别	体重/g	动物数/只(实验组/对照组)	造模方法	干预措施		结局指标
							实验组	对照组	
Cui等(2017年) ^[17]	英文	SD大鼠	雄性	230~270	12(6/6)	逆行注射5%牛磺胆酸钠进入胆管	建模后腹腔注射大黄素(10 mg/kg)	建模后腹腔注射二甲亚砜	①③
高美花等(2013年) ^[18]	中文	SD大鼠	未提及	180~220	12(6/6)	逆行注射3%牛磺胆酸钠进入胆管	建模后腹腔注射大黄素(25 mg/kg)	—	①②⑤⑥
Gao等(2020年) ^[19]	英文	SD大鼠	雄性	250~300	12(6/6)	逆行注射5%牛磺胆酸钠进入胆管	建模后灌服大黄素(25 mg/kg)	建模后灌服大黄素溶剂	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
Jiang等(2021年) ^[20]	英文	Wistar大鼠	雄性	200~250	20(10/10)	逆行注射5%牛磺胆酸钠进入胆管	建模后灌服大黄素(40 mg/kg)	—	①②⑤⑦⑧⑨⑩
罗亚岚(2020年) ^[21]	中文	SD大鼠	雄性	180~220	16(8/8)	逆行注射5%牛磺胆酸钠进入胆管	建模后灌服大黄素(40 mg/kg)	—	①②③④⑤⑦⑧⑨⑩⑪⑫
石占利等(2015年) ^[22]	中文	SD大鼠	雄性	190~210	52(30/22)	逆行注射3.5%牛磺胆酸钠进入胆管	建模前腹腔注射大黄素(40 mg/kg)	—	②
万强等(2021年) ^[23]	中文	SD大鼠	雄性和雌性	180~220	40(20/20)	逆行注射3.5%牛磺胆酸钠进入胆管	建模后灌服大黄素(60 mg/kg)	建模后灌服0.5%羧甲基纤维素钠	①③④⑥⑩⑪
Xu(2016年) ^[24]	英文	Wistar大鼠	雄性	200~250	16(8/8)	逆行注射熊去氧胆酸钠进入胆管	建模后灌服大黄素(25 mg/kg)	—	①②③④⑩⑪
Xu(2020年) ^[25]	英文	SD大鼠	雄性	180~220	12(6/6)	逆行注射5%牛磺胆酸钠进入胆管	建模后灌服大黄素(40 mg/kg)	—	①②④⑩⑪
Xu(2021年) ^[26]	英文	SD大鼠	雄性	180~220	20(10/10)	逆行注射5%牛磺胆酸钠进入胆管	建模后灌服大黄素(40 mg/kg)	—	①②⑤⑦⑧⑨⑩⑪⑫
杨宝晶等(2016年) ^[27]	英文	SD大鼠	雄性	200~300	45(26/19)	逆行注射4%牛磺胆酸钠进入胆管	建模后腹腔注射大黄素(40 mg/kg)	—	②③④⑥

注:①AMY;②肺组织炎症评分;③肺部干湿重比(W/D);④肿瘤坏死因子 α (TNF- α);⑤白细胞介素1 β (IL-1 β);⑥白细胞介素6(IL-6);⑦NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3);⑧凋亡相关斑点样蛋白(ASC);⑨含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶1(Caspase-1);⑩动脉氧分压(PaO₂);⑪动脉二氧化碳分压(PaCO₂);⑫胰腺炎炎症评分;“—”表示无相关信息。

Note:①AMY;②lung inflammation score;③lung wet/dry weight ratio(W/D);④tumor necrosis factor- α (TNF- α);⑤interleukin-1 β (IL-1 β);⑥interleukin-6(IL-6);⑦NOD-like receptor thermoprotein structural domain-associated protein 3(NLRP3);⑧apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD(ASC);⑨cysteine-containing aspartate protein hydrolase 1(Caspase-1);⑩arterial partial pressure of oxygen(PaO₂);⑪arterial partial pressure of carbon dioxide(PaCO₂);⑫pancreatic inflammation score;“—” indicates no relevant information.

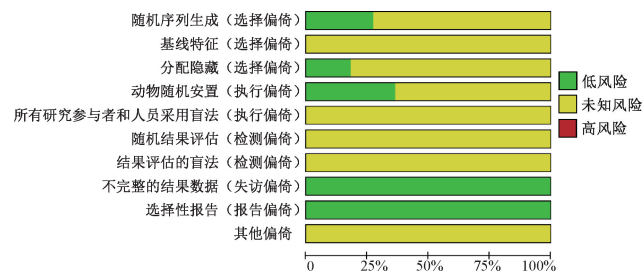


图2 纳入研究的方法学偏倚风险

Fig 2 Risk of methodological bias of included literature

物,其中实验组136只,对照组121只。纳入文献基本特征见表1。

2.3 纳入研究的偏倚风险

11项研究均报告了随机序列的产生,但仅3项研究^[13-14,28]说明了具体的随机方法。所有研究均无不完整的数据和选择性报告;均无关于基线特征、研究人员和受试对象是否施加盲法、随机结果评估、结果评价者是否施盲、其他偏倚的报告描述。纳入研究的方法学偏倚风险见图2。

2.4 炎症相关因子水平

2.4.1 TNF- α :6项实验研究^[19,21,23-25,27]报告了TNF- α 水平,共141只动物(观察组/对照组=74/67)。经异质性检验,各研究间实验组与对照组动物的TNF- α 水平变化具有实质性的异质性($P<0.00001$, $I^2=87.4\%$),采用随机效应模型合并分析。结果显示,大黄素能够明显降低模型组动物的TNF- α 水平,与对照组的差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。采用Stata软件进行敏感性分析,发现剔除文献^[27]后,异质性降为

16.0%。追溯原始研究发现文献^[27]总样本量为45只,比其余研究的总样本量都大,且其余研究的造模剂量多为3.5%或5%牛磺胆酸钠,而该研究采用4%牛磺胆酸钠,因此,总样本量不同和造模剂量的差异都可能是异质性的主要来源。

2.4.2 IL-1 β :5项实验研究^[18-21,26]报告了IL-1 β 水平,共80只动物(观察组/对照组=40/40)。经异质性检验,各研究间实验组与对照组动物的IL-1 β 水平变化具有实质性的异质性($P<0.00001$, $I^2=84.6\%$),采用随机效应模型合并分析。结果显示,大黄素能够明显降低模型组动物的IL-1 β 水平,与对照组的差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。采用Stata软

表2 大黄素治疗 SAP-ALI 的主要结局指标比较

Tab 2 Comparison of major outcome measures of emodin in the treatment of SAP-ALI

指标	研究数/项	样本量/只		异质性		SMD(95%CI)	P
		实验组	对照组	P	I ² /%		
TNF-α	6	74	67	<0.000 01	87.4	-3.46(-5.05~-1.88)	<0.000 1
IL-1β	5	40	40	<0.000 01	84.6	-3.45(-5.28~-1.62)	<0.000 1
IL-6	4	58	51	<0.000 01	92.9	-3.33(-5.80~-0.87)	0.008
NLRP3	4	34	34	<0.000 01	88.5	-4.34(-6.92~-1.75)	0.001
肺组织炎症评分	9	110	95	<0.000 01	85.0	-2.82(-3.87~-1.77)	<0.000 1
肺部 W/D	6	74	67	0.007 00	68.5	-2.18(-3.00~-1.37)	<0.000 1
胰腺炎症评分	4	34	34	0.066 00	58.2	-6.12(-7.99~-4.25)	<0.000 1
PaO ₂	5	52	52	<0.000 01	85.2	4.72(2.67~6.77)	<0.000 1
PaCO ₂	5	52	52	0.363 00	7.6	-4.33(-5.06~-3.59)	<0.000 1
AMY	9	80	80	<0.000 01	91.4	-5.70(-7.89~-3.51)	<0.000 1
ASC	4	34	34	<0.000 01	88.9	-6.68(-10.23~-3.13)	<0.000 1
Caspase-1	4	34	34	<0.000 01	90.8	-6.23(-9.80~-2.65)	0.001

件进行敏感性分析,并对不同给药剂量、给药方式、动物种属进行亚组分析,发现 Wistar 大鼠组(文献[20]和文献[24])的异质性较高;继续进行敏感性分析,发现剔除文献[20]后研究间异质性降为 73.9%。因此,动物的种属不同可能是异质性的主要来源。

2.4.3 IL-6:4 项实验研究^[18-19,23,27] 报告了 IL-6 水平,共 109 只动物(观察组/对照组=58/51)。经异质性检验,各研究间实验组与对照组动物的 IL-6 水平变化具有实质性的异质性($P<0.000 01$, $I^2=92.9%$),采用随机效应模型合并分析。结果显示,大黄素能够明显降低模型组动物的 IL-6 水平,与对照组的差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。异质性分析发现,剔除文献[27]后,异质性降为 69.6%。因此,总样本量不同和造模剂量的差异都可能是异质性的主要来源。

2.4.4 NLRP3:4 项实验研究^[19-21,26] 报告了 NLRP3 水平,共 68 只动物(观察组/对照组=34/34)。经异质性检验,各研究间实验组与对照组动物的 NLRP3 水平变化具有实质性的异质性($P<0.000 01$, $I^2=88.5%$),采用随机效应模型合并分析。结果显示,大黄素能够明显降低模型组动物的 NLRP3 水平,与对照组的差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。异质性分析发现,剔除文献[26]后,异质性降为 69.8%。通过追溯原始研究发现,文献[26]中实验组、对照组动物 NLRP3 水平的平均值分别为 2.99、6.16,远高于其他研究。因此,异质性的主要来源可能是测定方法的不同和统计单位的不统一。

2.5 损伤相关指标水平

2.5.1 肺组织炎症评分:9 项实验研究^[18-22,24,27] 报告了肺组织炎症评分,共 205 只动物(观察组/对照组=110/95)。经异质性检验,各研究间实验组与对照组动物的肺组织炎症评分变化具有实质性的异质性($P<0.000 01$, $I^2=85.0%$),采用随机效应模型合并分析。结果显示,大黄素能够明显降低动物的肺组织炎症评分,与对照组的差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。进行异质性分析,亚组分析得出 Wistar 大鼠组的异质性仍然较高,再通过逐一剔除文献,发现剔除文献[20]后,异质性降为 74.8%。此外,肺组织炎症评分存在着主观因素。因此,评估标准的不同和动物的种属差异可能是异质性的主要来源。

2.5.2 肺部 W/D:6 项实验研究^[17,19,21,23-24,27] 报告了肺部 W/D,共 141 只动物(观察组/对照组=74/67)。经异质性检验,各研究间实验组与对照组动物的肺部 W/D 变化具有较大

的异质性($P=0.007$, $I^2=68.5%$),采用随机效应模型合并分析。结果显示,大黄素能够明显降低动物的肺部 W/D,与对照组的差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.5.3 胰腺炎症评分:4 项实验研究^[19-21,26] 报告了胰腺炎症评分,共 68 只动物(观察组/对照组=34/34)。经异质性检验,各研究间实验组与对照组动物的胰腺炎症评分具有较大的异质性($P=0.066$, $I^2=58.2%$),采用随机效应模型合并分析。结果显示,大黄素能够明显降低动物的胰腺炎症评分,与对照组的差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.5.4 PaO₂:5 项实验研究^[21,23-26] 报告了 PaO₂ 水平,共 104 只动物(观察组/对照组=52/52)。经异质性检验,各研究间实验组与对照组动物的 PaO₂ 水平变化具有实质性的异质性($P<0.000 01$, $I^2=85.2%$),采用随机效应模型合并分析。结果显示,大黄素能够明显降低动物的 PaO₂ 水平,与对照组的差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。进行异质性分析,发现剔除文献[23]后,异质性降为 79.5%。查阅原始研究发现,文献[23]的总样本量为 40 只,远远大于其他研究。因此,总样本量的差异可能是异质性的主要来源。

2.5.5 PaCO₂:5 项实验研究^[21,23-26] 报告了 PaCO₂ 水平,共 104 只动物(观察组/对照组=52/52)。经异质性检验,各研究间实验组与对照组动物的 PaCO₂ 水平变化具有轻度异质性($P=0.363$, $I^2=7.6%$),采用固定效应模型合并分析。结果显示,大黄素能够明显降低动物的 PaCO₂ 水平,与对照组的差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.5.6 AMY:9 项实验研究^[17-21,23-26] 报告了 AMY 水平,共 160 只动物(观察组/对照组=80/80)。经异质性检验,各研究间实验组与对照组动物的血清 AMY 水平变化具有实质性的异质性($P<0.000 01$, $I^2=91.4%$),采用随机效应模型合并分析。结果显示,大黄素能够明显降低动物的血清 AMY 水平,与对照组的差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。进行异质性分析,发现剔除文献[23]后,异质性降为 79.6%。追溯原始研究发现,文献[23]的总样本量为 40 只,其他研究总样本量均≤20 只,再结合实验设计的判断,因此,总样本量不同和统计单位的不统一均可能是造成研究间高度异质性的原因。

2.6 凋亡相关因子水平

2.6.1 ASC:4 项实验研究^[19-21,26] 报告了 ASC 水平,共 68 只动物(观察组/对照组=34/34)。经异质性检验,各研究间实验组

与对照组动物的 ASC 水平变化具有实质性的异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 88.9\%$), 采用随机效应模型合并分析。结果显示, 大黄素能够明显降低动物的 ASC 水平, 与对照组的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。进行异质性分析, 发现剔除文献[26]后, 异质性降为 78.5%。追溯原始研究发现, 文献[26]中实验组、对照组动物 ASC 水平的平均值分别为 5.53、17.63, 远高于其他研究。因此, 异质性的主要来源可能是测定方法的不同和统计单位的不统一。

2.6.2 Caspase-1、4 项实验研究^[19-21, 26]报告了 Caspase-1 水平, 共 68 只动物(观察组/对照组 = 34/34)。经异质性检验, 各研究间实验组与对照组动物的 Caspase-1 水平变化具有实质性的异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 90.8\%$), 采用随机效应模型合并分析。结果显示, 大黄素能够明显降低动物的 Caspase-1 水平, 与对照组的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。进行异质性分析, 发现剔除文献[26]后, 异质性降为 71.6%。追溯原始研

究发现, 文献[26]中实验组、对照组动物 Caspase-1 水平的平均值分别为 10.00、25.64, 远高于其他研究。因此, 异质性的主要来源可能是统计单位的不统一。

2.7 亚组分析结果

根据语言类型、造模剂量、给药方式和给药剂量对主要结局指标(血清 AMY 水平、肺组织炎症评分)进行亚组分析, 结果显示, 肺组织炎症评分的异质性易受到语言类型、造模剂量、给药方式和给药剂量的影响, 而语言类型、造模剂量、给药方式和给药剂量对血清 AMY 水平的异质性没有显著影响, 见表 3。给药方式亚组分析结果显示, 注射给药在降低血清 AMY 水平方面有更好的效果, 灌胃给药在降低肺组织炎症评分方面有更好的效果; 治疗剂量亚组分析结果显示, 与低剂量给药 ($< 40\text{ mg/kg}$) 比较, 高剂量给药 ($\geq 40\text{ mg/kg}$) 在降低血清 AMY 水平、肺组织炎症评分方面均具有较好的疗效。因此可以进一步说明, 治疗不同的临床病症, 应选用恰当的治疗方法。

表 3 主要结局指标的亚组分析结果

Tab 3 Subgroup analysis of main outcome indicators

亚组	特征	血清 AMY 水平			肺组织炎症评分		
		异质性(I^2, P)	SMD(95%CI)	P	异质性(I^2, P)	SMD(95%CI)	P
语言类型	中文	97.00%, $< 0.000\ 01$	-9.27(-15.78~-2.76)	0.13	29.60%, 0.234	-1.24(-1.74~-0.74)	0.000 9
	英文	79.80%, $< 0.000\ 01$	-4.64(-6.47~-2.82)		77.50%, 0.001	-4.55(-6.40~-2.70)	
造模剂量	$\geq 5\%$ 牛磺胆酸钠	59.30%, 0.031	-3.58(-4.69~-2.47)	0.36	81.20%, $< 0.000\ 01$	-4.31(-6.23~-2.39)	0.002 0
	$< 5\%$ 牛磺胆酸钠	98.50%, $< 0.000\ 01$	-14.54(-40.70~11.62)		0.00%, 0.557	-1.07(-1.48~-0.66)	
给药方式	灌胃给药	78.80%, $< 0.000\ 01$	-4.96(-6.44~-2.93)	0.20	76.50%, 0.001	-4.03(-5.55~-2.51)	0.000 4
	注射给药	96.60%, $< 0.000\ 01$	-9.20(-15.94~-2.47)		0.00%, 0.557	-1.07(-1.48~-0.66)	
给药剂量	$\geq 40\text{ mg/kg}$	93.90%, $< 0.000\ 01$	-7.72(-11.50~-3.93)	0.07	88.70%, $< 0.000\ 01$	-2.89(-4.25~-1.53)	0.430 0
	$< 40\text{ mg/kg}$	84.70%, $< 0.000\ 01$	-3.66(-6.03~-1.29)		50.90%, 0.13	-2.75(-4.07~-1.43)	

3 讨论

AP 是最常见的疾病之一, 有发展为 SAP 的风险, 最终导致较高的死亡率, 但目前仍缺乏特异性和有效的治疗方法^[28-29]。《中国急性胰腺炎诊治指南(2021)》^[30]指出, 中医药可作为 AP 的替代疗法。大黄素最初是一种从大黄中提取的主要生物活性蒽醌衍生物, 目前已在 17 个天然植物中鉴定出大黄素^[31]。大黄素在炎症性疾病中表现出了优异的生物活性, 如抗炎、抗氧化、抑制胰蛋白酶原分泌和改善微循环^[32-33]。胆汁性胰腺炎是最常见的 AP 类型之一, 本研究中的 SAP-ALI 动物模型由胆胰管逆行注射牛磺胆酸钠或熊去氧胆酸钠造成, 会造成组织性损伤。通过检测血清 AMY、脂肪酶水平等方法来确定胰腺炎, 通过组织学评估肺泡细胞变化来确定肺损伤, 当两者都存在时, 则认为患有 SAP-ALI。

本研究结果表明, 大黄素可以显著降低模型动物的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NLRP3、肺组织炎症评分、胰腺炎症评分、肺部 W/D、AMY、PaCO₂、ASC 和 Caspase-1 等指标水平, 显著升高 PaO₂ 水平, 与对照组的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。所有文献的研究指标集中于抗炎、抗损伤、抗凋亡 3 个方向, 大黄素发挥其保护作用的主要可能机制包括: (1) 抑制核因子 κ B 信号通路的活化; (2) 抑制炎症细胞的聚集和炎症因子的释放; (3) 抑制 NLRP3 炎症小体的活化; (4) 抑制 Caspase-1 凋亡信号通路。然而, 确定大黄素治疗 SAP-ALI 最重要的通路还需

要继续探索。本研究的研究对象为 SAP-ALI 动物模型, 虽然纳入了一些随机对照实验研究, 但缺乏大样本、高质量的文献支撑, 因此需要更高级别的随机对照研究来评估大黄素对 SAP-ALI 的影响。

综上所述, 临床前系统评价结果表明, 大黄素可以保护胰腺和肺功能, 延缓组织损伤。亚组分析结果进一步说明了大黄素治疗 SAP-ALI 的特点, 其作用机制可能与抗炎、抗损伤和抗凋亡等途径密切相关。从现有证据来看, 大黄素可作为 SAP-ALI 的一种潜在治疗药物。本研究为大黄素治疗 SAP-ALI 提供了临床前研究证据。

参考文献

- [1] XIAO A Y, TAN M L Y, WU L M, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(1): 45-55.
- [2] POLISHCHUK I, HALPERIN D, ALGEDAFY A, et al. Epidemiology of acute pancreatitis in southern Israel: a retrospective study[J]. *Isr Med Assoc J*, 2020, 22(5): 310-314.
- [3] WANG G Y, ZHANG J W, XU C M, et al. Inhibition of SOCs attenuates acute lung injury induced by severe acute pancreatitis in rats and PMVECs injury induced by lipopolysaccharide[J]. *Inflammation*, 2016, 39(3): 1049-1058.
- [4] GUO H, SUO D W, ZHU H P, et al. Early blood purification

- therapy of severe acute pancreatitis complicated by acute lung injury [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(5): 873-878.
- [5] ISMAIL O Z, BHAYANA V. Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis? [J]. *Clin Biochem*, 2017, 50(18): 1275-1280.
- [6] BOXHOORN L, VOERMANS R P, BOUWENSE S A, et al. Acute pancreatitis[J]. *Lancet*, 2020, 396(10252): 726-734.
- [7] CHOI H, SHIN B, YOO H, et al. Early corticosteroid treatment for postoperative acute lung injury after lung cancer surgery [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2019, 13: 1753466619840256.
- [8] ZEREM E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(38): 13879-13892.
- [9] LI Q Q, GAO J, PANG X H, et al. Molecular mechanisms of action of emodin; as an anti-cardiovascular disease drug[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 559607.
- [10] LI L, SONG X, YIN Z Q, et al. The antibacterial activity and action mechanism of emodin from *Polygonum cuspidatum* against *Haemophilus parasuis in vitro*[J]. *Microbiol Res*, 2016, 186/187: 139-145.
- [11] SEMWAL R B, SEMWAL D K, COMBRINCK S, et al. Emodin—a natural anthraquinone derivative with diverse pharmacological activities[J]. *Phytochemistry*, 2021, 190: 112854.
- [12] XIA S L, NI Y J, ZHOU Q, et al. Emodin attenuates severe acute pancreatitis via antioxidant and anti-inflammatory activity [J]. *Inflammation*, 2019, 42(6): 2129-2138.
- [13] LI X Q, SHAN C, WU Z H, et al. Emodin alleviated pulmonary inflammation in rats with LPS-induced acute lung injury through inhibiting the mTOR/HIF-1 α /VEGF signaling pathway [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(4): 365-373.
- [14] ZHANG Q K, TAO X F, XIA S L, et al. Emodin attenuated severe acute pancreatitis via the P2X ligand-gated ion channel 7/NOD-like receptor protein 3 signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(1): 270-278.
- [15] PETERS J L, SUTTON A J, JONES D R, et al. A systematic review of systematic reviews and meta-analyses of animal experiments with guidelines for reporting [J]. *J Environ Sci Health B*, 2006, 41(7): 1245-1258.
- [16] HOOIJMANS C R, ROVERS M M, DE VRIES R B M, et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2014, 14: 43.
- [17] CUI H Z, LI S, XU C M, et al. Emodin alleviates severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by decreasing pre-B-cell colony-enhancing factor expression and promoting polymorphonuclear neutrophil apoptosis [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 5121-5128.
- [18] 高美花, 权明吉, 董明. 大黄素对重症急性胰腺炎模型大鼠肺损伤的早期保护作用及其机制[J]. *延边大学医学学报*, 2013, 36(4): 256-259.
- [19] GAO Z M, SUI J D, FAN R, et al. Emodin protects against acute pancreatitis-associated lung injury by inhibiting NLRP3 inflam-
- masome activation via Nrf2/HO-1 signaling [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1971-1982.
- [20] JIANG N, LI Z X, LUO Y L, et al. Emodin ameliorates acute pancreatitis-induced lung injury by suppressing NLRP3 inflammasome-mediated neutrophil recruitment [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(2): 857.
- [21] 罗亚岚. “P2X7-NLRP3 炎性小体”信号通路在重症急性胰腺炎肺损伤发病机制中的作用及大黄素干预的实验研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2020.
- [22] 石占利, 李国辉, 孙静, 等. 大黄素对重症急性胰腺炎并发急性肺损伤大鼠的干预作用[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2015, 8(3): 143-149.
- [23] 万强, 田静, 韩晓红, 等. 大黄素对重症急性胰腺炎大鼠肺损伤的保护作用及对 MAPK 通路的影响[J]. *浙江中医药大学学报*, 2021, 45(4): 331-338.
- [24] XU J F, HUANG B, WANG Y, et al. Emodin ameliorates acute lung injury induced by severe acute pancreatitis through the up-regulated expressions of AQP1 and AQP5 in lung [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016, 43(11): 1071-1079.
- [25] XU C M, ZHANG J Y, LIU J, et al. Proteomic analysis reveals the protective effects of emodin on severe acute pancreatitis induced lung injury by inhibiting neutrophil proteases activity [J]. *J Proteomics*, 2020, 220: 103760.
- [26] XU Q S, WANG M F, GUO H Y, et al. Emodin alleviates severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by inhibiting the cold-inducible RNA-binding protein (CIRP)-mediated activation of the NLRP3/IL-1 β /CXCL1 signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 655372.
- [27] 杨宝晶, 尤胜义, 张志远, 等. 大黄素治疗重症急性胰腺炎肺损伤机制研究 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19(24): 2943-2947.
- [28] GE P, LUO Y L, OKOYE C S, et al. Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: a troublesome trio for acute pancreatitis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110770.
- [29] LUO Y L, LI Z X, GE P, et al. Comprehensive mechanism, novel markers and multidisciplinary treatment of severe acute pancreatitis-associated cardiac injury—a narrative review [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 3145-3169.
- [30] 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]. *浙江实用医学*, 2021, 26(6): 511-519, 535.
- [31] ZHENG Q, LI S, LI X J Y, et al. Advances in the study of emodin; an update on pharmacological properties and mechanistic basis [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 102.
- [32] XIA X M, LI B K, XING S M, et al. Emodin promoted pancreatic claudin-5 and occludin expression in experimental acute pancreatitis rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(17): 2132-2139.
- [33] DONG X X, FU J, YIN X B, et al. Emodin: a review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(8): 1207-1218.

(收稿日期:2023-04-20 修回日期:2023-05-15)