

2020 年辽宁省科学技术奖提名项目公示内容

一、基本情况

项目名称：氧化苦参碱对急性胰腺炎肠粘膜免疫和机械屏障的保护及作用机制

主要完成单位：辽宁省人民医院

主要完成人：柳青峰、张志强、臧辉、郭恩玲、邵庆亮、董齐、王燕庆

提名奖项及等级：科技进步奖二等奖

二、项目简介

肠道是体内最大的贮菌库和内毒素库，但肠道同时也作为人体最大的淋巴器官，正常情况下，肠道粘膜通过机械屏障及免疫屏障能有效地阻挡肠腔内细菌和内毒素移位到其他组织。急性胰腺炎往往会引起肠道功能失调，细菌和内毒素可通过有或无破损的肠粘膜移位到肠系膜淋巴结或其他远处脏器，诱发全身炎症反应综合症(SIRS) 及多器官功能障碍综合征(MODS)。

本项目历经 3 个阶段，探索氧化苦参碱对急性胰腺炎肠粘膜免疫和机械屏障的保护及作用机制。并采取基础与临床研究相结合的转化医学模式，将科研成果应用于临床，取得良好的应用效果，为急性胰腺炎肠粘膜免疫屏障的保护提供了新的治疗理念及治疗方法。

一、动物实验阶段

我们成功使用 LPS 诱导急性胰腺炎大鼠动物模型，并使用

氧化苦参碱对急性胰腺炎大鼠动物模型进行腹腔注射及灌肠处置，检查大鼠的血浆 D-乳酸、内毒素变化，评估肠黏膜损害程度、通透性变化和细菌移位发生发展；观测结肠黏膜组织中 Claudin-1mRNA、蛋白表达，对大鼠肠黏膜组织进行光镜和电镜观察细胞间紧密连接破坏程度，研究氧化苦参碱的靶向调控机制。结果显示，氧化苦参碱治疗对正常结肠黏膜无损伤，而能上调结肠黏膜组织 Claudin-1mRNA、蛋白表达，阻碍急性胰腺炎诱发的血浆内毒素、D-乳酸浓度升高，有助于肠黏膜屏障损伤的修复，改善肠黏膜通透性，抑制肠道细菌移位。

二、探索并阐述机制阶段

在接下来的研究中，我们从以下 3 方面相继探索出氧化苦参碱对急性胰腺炎肠粘膜免疫和机械屏障的保护及作用机制：

1、氧化苦参碱通过调控肠黏膜组织 Claudin-1、ZO-1 等蛋白的表达，修复肠粘膜机械屏障；2、氧化苦参碱能够抑制精氨酸诱导的 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NF κ B、ROR- γ t 等炎症介质的增加，从而维护肠黏膜免疫屏障的功能；3、氧化苦参碱能够靶向调控 T 细胞亚群 Th17 细胞，降低 Th17 细胞分化速率，抑制 Th17 细胞产生 IL-17A、IL-17F 炎性介质，从而保护肠粘膜免疫屏障。

三、临床应用阶段

在动物实验和分子生物学实验研究的基础上，我们在 2012 年间对 20 例重症急性胰腺炎患者进行了《腹腔镜下氧化苦参碱腹腔灌洗对重症急性胰腺炎肠粘膜屏障损伤的作用》的临床研

究，研究表明腹腔镜下氧化苦参碱腹腔灌洗治疗可以使患者血浆 D-乳酸、内毒素含量显著下降 ($P<0.05$)，不但能减少、稀释渗出腹腔的大量炎性介质，还能对肠黏膜屏障的损伤及细菌移位起到治疗作用。我们还对 30 例重症急性胰腺炎患者进行了《氧化苦参碱保留灌肠对重症急性胰腺炎的治疗》的临床研究，研究表明氧化苦参碱灌肠治疗 24 h 后患者血浆内毒素、D-乳酸含量显著下降 ($P<0.05$)，提示氧化苦参碱灌肠治疗可恢复肠黏膜通透性，防止细菌移位，修复肠黏膜屏障，从而降低血浆内毒素、D-乳酸含量。

综述所述，本项目历经动物实验阶段、探索并阐述机制阶段、临床应用阶段，逐步揭示了氧化苦参碱对急性胰腺炎肠黏膜免疫和机械屏障的保护及作用机制，项目实验成果在国内外发表论文 18 篇，其中发表 SCI 4 篇，培养研究生 10 余名。该项目研究成果成功应用于临床，为急性胰腺炎肠黏膜免疫屏障受损的患者提供了新的治疗理念及方法，提高了治疗效果，缩短了治疗时间，具有良好的社会效益及间接经济效益，适合在临床推广。

三、客观评价

急性胰腺炎肠屏障损伤，肠黏膜通透性增强引起的细菌移位是世界上还没有解决的难题。我们从八十年代开始对急性胰腺炎研究，2003 年《早期多途径应用甘露醇对重症急性胰腺炎治疗的临床研究》获得省科学进步二等奖。2006 年在省自然科

学基金资助下，开展《甘露醇联合应用尿激酶治疗重症急性胰腺炎》实验研究。近年来国内外研究提示肠道内细菌移位是引发重症急性胰腺炎发生的决定因素。我们也同国内多家医院一样采用大黄或甘露醇灌肠治疗方法清出大肠内积存腐败物，但这种治疗仅减少大肠中的细菌含量，对肠壁屏障的损坏及细菌移位没有起到治疗作用。

在国家、省科技厅基金资助下，我们通过氧化苦参碱对急性胰腺炎大鼠动物模型进行腹腔注射及灌肠处置，检查大鼠的血浆 D-乳酸、内毒素变化，评估肠黏膜损害程度、通透性变化和细菌移位发生发展；观测结肠黏膜组织中 Claudin-1mRNA、蛋白表达，对大鼠肠黏膜组织进行光镜和电镜观察细胞间紧密连接破坏程度，研究氧化苦参碱的靶向调控机制。又在省自然科学基金、沈阳市课题的资助下，我们探索了氧化苦参碱通过调控肠黏膜组织 Claudin-1、ZO-1 等蛋白的表达，修复肠粘膜机械屏障的机制；氧化苦参碱能够抑制精氨酸诱导的 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NF κ B、ROR- γ t 等炎症介质的增加的机制，从而维护肠黏膜免疫屏障的功能；氧化苦参碱能够靶向调控 T 细胞亚群 Th17 细胞，降低 Th17 细胞分化速率，抑制 Th17 细胞产生 IL-17A、IL-17F 炎性介质，从而保护肠粘膜免疫屏障的机制。

在动物实验和分子生物学实验研究的基础上，我们对 20 例重症急性胰腺炎患者进行了《腹腔镜下氧化苦参碱腹腔灌洗对重症急性胰腺炎肠粘膜屏障损伤的作用》的临床研究，研究表

明腹腔镜下氧化苦参碱腹腔灌洗治疗可以使患者血浆 D-乳酸、内毒素含量显著下降 ($P<0.05$), 不但能减少、稀释渗出腹腔的大量炎性介质, 还能对肠黏膜屏障的损伤及细菌移位起到治疗作用。我们还对 30 例重症急性胰腺炎患者进行了《氧化苦参碱保留灌肠对重症急性胰腺炎的治疗》的临床研究, 研究表明氧化苦参碱灌肠治疗 24 h 后患者血浆内毒素、D-乳酸含量显著下降 ($P<0.05$), 提示氧化苦参碱灌肠治疗可恢复肠黏膜通透性, 防止细菌移位, 修复肠黏膜屏障, 从而降低血浆内毒素、D-乳酸含量。

本项目历时 8 年, 历经动物实验阶段、探索并阐述机制阶段、临床应用阶段, 逐步揭示了氧化苦参碱对急性胰腺炎肠黏膜免疫和机械屏障的保护及作用机制, 项目实验成果在国内外发表论文 18 篇, 其中 SCI 4 篇, 培养研究生 10 余名。经过转化, 研究成果成功应用于临床, 为急性胰腺炎肠黏膜免疫屏障受损的患者提供了新的治疗理念及方法, 提高了治疗效果, 缩短了治疗时间, 具有良好的社会效益及间接经济效益, 适合在临床推广。

同时, 在本项目执行期间, 项目组在 2018 年主办了辽宁省免疫学会普外分会第一次学术大会, 项目第一完成人柳青峰被推选为辽宁省免疫学会普外分会主任委员, 同年, 项目组举办辽宁省继续教育学习班“氧化苦参碱对肠黏膜免疫屏障功能的保护作用 (项目编号 2018-04-01-577)”。次年, 项目组成立辽

宁省免疫学会普外分会青年委员会，项目第二完成人张志强任主任委员。项目组对急性胰腺炎肠粘膜免疫屏障的研究处于我省前列，为我省急性胰腺炎的诊治做出突出贡献。

四、推广应用情况

本项历经动物实验阶段、探索并阐述机制阶段、临床应用阶段，逐步揭示了氧化苦参碱对急性胰腺炎肠粘膜免疫和机械屏障的保护及作用机制，经过转化，研究成果成功应用于临床，在辽宁省多家医疗机构应用，为急性胰腺炎肠粘膜免疫屏障受损的患者提供了新的治疗理念及方法，提高了治疗效果，缩短了治疗时间，具有良好的社会效益及间接经济效益，适合在临床推广。

主要应用单位情况表

序号	单位名称	应用的技术	应用对象及规模	应用起止时间
1	辽宁省人民医院	氧化苦参碱灌肠在急性胰腺炎中的应用、腹腔镜氧化苦参碱腹腔灌洗在重症胰腺炎中的应用	急性胰腺炎及急性重症胰腺炎患者 200 人	2012 年至今
2	辽宁省金秋医院	氧化苦参碱灌肠在急性胰腺炎中的应用	急性胰腺炎患者 50 人	2013 年至 2016 年
3	丹东市中心医院	氧化苦参碱灌肠在急性胰腺炎中的应用	急性胰腺炎患者 60 人	2013 年至 2016 年
4	本溪桓仁县人民医院	氧化苦参碱灌肠在急性胰腺炎中的应用	急性胰腺炎患者 30 人	2013 年至 2016 年

	院			
5	沈阳市八 院	氧化苦参碱灌肠在急性胰腺炎中的应用	急性胰腺炎患者 30 人	2013 年至 2016 年

五、主要知识产权和标准规范等目录

知识产权 (标准) 类别	知识产权 (标准) 具 体名称	国家 (地区)	授权号 (标准 编号)	授权 (标准发 布) 日期	证书编号 (标准批 准发布部 门)	权利人 (标准 起草单 位)	发明人 (标准 起草 人)	发明专利 (标准)有 效状态
实用新型 专利	腹腔镜手术 扩径引流装 置	中国	ZL2012205912 65X	2014				授权
发明专利	可控量注 射器	中国	ZL2013201027 13. X	2013				授权

六、主要完成人情况表

排 名	姓 名	工作单位	完成单位	职务	职称	对本项目贡献
1	柳青峰	辽宁省人民 医院	辽宁省人民医 院	副院 长	主任 医师	全面负责项目的总体规划、组织管理和整体方案设计,并牵头组织项目成果的推广应用。
2	张志强	辽宁省人民 医院	辽宁省人民医 院	科主 任	主任 医师	在第一完成人指导下,进行动物实验及相关分子生物学研究,从三个方面揭示了氧化苦调控急性胰腺炎肠粘膜免疫屏障功能的机制,参与大部分文章的统计撰写工作,是本项目主要完成人之一。
3	臧辉	辽宁省人民 医院	辽宁省人民医 院	无	主治 医师	负责本项目组织学实验及组织学统计。协助第一、第二完成人分析实验数据,撰写实验论文,以第一作者发表 SCI 2 篇。
4	郭恩玲	辽宁省人民 医院	辽宁省人民医 院	无	主治 医师	参与项目数据整理,论文撰写,课题申报

5	邵庆亮	辽宁省人民医院	辽宁省人民医院	无	副主任医师	参与项目数据整理，论文撰写，课题申报
6	董齐	辽宁省人民医院	辽宁省人民医院	无	主任医师	在项目执行初期，统筹规划本项目整体实施，承担项目初期的科研成果
7	王燕庆	辽宁省人民医院	辽宁省人民医院	无	主任医师	作为项目参与者，参与了本项目研究、开发、应用与推广工作。

七、主要完成单位及创新推广贡献

辽宁省人民医院普外科作为省重点学科，近年来收治了大量的胰腺炎患者，为项目的临床应用打下良好的基础。同时，在医院的大力支持下，本项目执行期间，项目组在 2018 年主办了辽宁省免疫学会普外分会第一次学术大会，项目第一完成人柳青峰被推选为辽宁省免疫学会普外分会主任委员，同年，项目组举办辽宁省继续教育学习班“氧化苦参碱对肠粘膜免疫屏障功能的保护作用（项目编号 2018-04-01-577）”。次年，项目组成立辽宁省免疫学会普外分会青年委员会，项目第二完成人张志强任主任委员。

单位大力支持本项目的开展实施，通过医学宣教，帮助收治胰腺炎病人纳入本项目研究小组。从医院角度协调检验科、手术室及病理科，积极配合本项目对胰腺炎病人综合诊治流程以及随访调查。提供实验场所，实验设备齐全，为本项目基础研究奠定坚实基础。

八、完成人合作关系说明

在项目初期，董齐、张志强共同完成国家自然科学基金（No. 30840076;），进行动物实验，并成功撰写论文，项目初期成果获得 2012 年辽宁省自然科学学术成果一等奖。

柳青峰、张志强、臧辉、郭恩玲、邵庆亮先后共同完成辽宁省省直医院改革重点临床科室诊疗能力建设项目《氧化苦参碱靶向调控 Claudin-1 蛋白高表达在重症急性胰腺炎中的应用项目》（项目编号 LNCCC-D33-2015）；辽宁省自然科学基金《氧化苦参碱调控 NF- κ B 影响肠黏膜免疫屏障功能的研究》（项目编号 20170540540）；沈阳市科技计划项目《氧化苦参碱靶向调控 T 细胞亚群 Th17 分化维护肠黏膜免疫屏障功能的研究》（项目编号 17-230-9-36）等省市课题，发表了相关论文。

同时，柳青峰、张志强、臧辉、郭恩玲、邵庆亮共同在胰腺炎患者招募、治疗、手术等方面协作，共同完成了项目临床应用的阶段。

项目组共同发表论文如下：

[1]Zhang Z, Wang Y, Dong M, et al. Oxymatrine ameliorates L-arginine-induced acute pancreatitis in rats. Inflammation. 2012, 35 (2): 605-613.

[2]Liu Q, Sheng W, Dong M, et al. Gli1 promotes transforming growth factor- β 1- and epidermal growth factor-induced epithelial to mesenchymal transition in pancreatic cancer cells[J]. Surgery, 2015, 158(1):211-24.

[3]Zhiqiang Zhang ,Qingfeng Liu ,Hui Zang,et al. Oxymatrine protects against l-arginine-induced acute pancreatitis and intestine injury involving Th1/Th17 cytokines and MAPK/NF- κ B signalling. [J]. Pharmaceutical biology, 2019, 57 (1).

[4]Hui Zang, Zhiqiang Zhang ,Qingfeng Liu ,et al. Oxymatrine improves L-arginine-induced acute pancreatitis related intestinal injury via regulating AKT/NF κ B and claudins signalingMedicinal . Chemistry Research (2019) 28:116-124

[5]张志强,王燕庆,董明,崔建春,荣大庆,董齐. 氧化苦参碱诱导跨膜蛋白 Claudin-1 表达在重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜损害中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19 (05): 510-514.

[6]吴杰,荣大庆,柳青峰,耿宣,张志强,董齐,王燕庆. 腹腔镜下氧化苦参碱腹腔灌洗对重症急性胰腺炎肠粘膜屏障损伤的作用[J]. 腹腔镜外科杂志, 2013, 18 (06): 415-418.

[7]吴洁,荣大庆,柳青峰,耿宣,张志强,董齐,王燕庆. 氧化苦参碱保留灌肠对重症急性胰腺炎的疗效[J]. 实用药物与临床, 2014, 17 (02): 131-134.

[8]迟海波,张志强,柳青峰,邵庆亮,臧辉,官本松. 氧化苦参碱联合肠内营养和肠外营养治疗重症急性胰腺炎的效果观察[J]. 中国现代医生, 2015, 53 (32): 87-89.

[9] 邵庆亮, 张志强, 柳青峰, 臧辉, 官本松. 氧化苦参碱不同途径给药治疗重症急性胰腺炎临床观察 [J]. 山东医药, 2015, 55 (43): 87-89.

[10] 臧辉, 张志强, 柳青峰, 邵庆亮, 官本松. 腹腔镜下氧化苦参碱灌洗与氧化苦参碱灌肠治疗重症急性胰腺炎的临床效果对比 [J]. 中国医学工程, 2016, 24 (01): 22-23.

[11] 迟海波, 张志强, 柳青峰, 邵庆亮, 臧辉, 官本松. 早期氧化苦参碱灌肠结合肠内营养治疗重症急性胰腺炎的效果观察 [J]. 中国医学工程, 2016, 24 (02): 29-30.

[12] 李军, 张志强, 臧辉, 柳青峰, 邵庆亮, 官本松. 氧化苦参碱灌肠治疗急性重症胰腺炎的临床效果观察 [J]. 中国医学工程, 2016, 24 (02): 35-37.

[13] 李军, 张志强, 臧辉, 柳青峰, 邵庆亮, 官本松. 氧化苦参碱不同应用方式结合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的效果观察 [J]. 医学理论与实践, 2016, 29 (06): 758-760.

[14] 李军, 张志强, 臧辉, 柳青峰, 邵庆亮, 官本松. 腹腔镜下氧化苦参碱灌洗与氧化苦参碱静点治疗重症急性胰腺炎的临床效果对比 [J]. 中国医学工程, 2016, 24 (03): 23-25.

[15] 孙继芬, 张志强, 臧辉, 官本松, 邵庆亮. 氧化苦参碱联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎老年患者的临床观察 [J]. 河北医药, 2017, 39 (08): 1183-1185.

[16]臧辉. 氧化苦参碱靶向调控Th17细胞分化维护肠黏膜免疫屏障功能[C]. 中国免疫学会. 第十二届全国免疫学学术大会摘要汇编. 中国免疫学会: 中国免疫学会, 2017: 186.

[17]郭恩玲. 氧化苦参碱下调NF- κ B保护肠黏膜免疫屏障功能的研究[C]. 中国免疫学会. 第十二届全国免疫学学术大会摘要汇编. 中国免疫学会: 中国免疫学会, 2017: 432.

[18]张岚琨, 张志强. 氧化苦参碱靶向抑制Th17对肠道黏膜免疫屏障的作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2019, 36(12): 1100-1106.