

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00394

· 论 著 ·

地塞米松对兔海水淹溺型急性肺损伤肺组织 NF- κ B 活性改变的影响

芮 萌, 段蕴铀*, 王海龙, 张新红, 王大鹏, 胡 明

第二军医大学海军临床医学院, 海军总医院干部病房呼吸内科, 北京 100048

[摘要] **目的** 探讨海水淹溺型急性肺损伤时 NF- κ B 活性及 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 等细胞因子表达量的改变以及地塞米松对其可能的影响。**方法** 42 只新西兰兔随机分成对照组($n=18$)、模型组($n=12$)和地塞米松治疗组($n=12$)。模型组经气管插管灌注 2 ml/kg 海水造成海水淹溺型急性肺损伤, 地塞米松治疗组在造模同时经颈总动脉插管给予地塞米松 1 mg/kg。观察各组动物血气分析的动态变化, 计算肺湿干质量比(W/D)、肺通透指数(LPI)。以非放射性凝胶迁移实验分析肺组织 NF- κ B 活性, ELISA 法检测肺组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 浓度。H-E 染色进行病理学检查, 并计算肺病理评分(LPS)。**结果** 与对照组比, 模型组兔肺大体标本淤血水肿严重, 体积明显增大, 显微镜下可见炎性细胞浸润等急性肺损伤病理学征象; 氧合指数迅速低至 300 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)以下, 持续时间长达 6 h; W/D 于海水灌注后 3 h 达高峰, 肺通透指数及肺病理评分以海水灌注后 6 h 数值最高; 肺组织 NF- κ B 活性及 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 等细胞因子表达量明显增高($P<0.05$, $P<0.01$)。地塞米松治疗组病理学改变比对照组重, 但比模型组轻; W/D、肺通透指数及肺病理评分也都比模型组低; 氧合指数在海水灌注后 6 h 亦得到明显改善; NF- κ B 活性及 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 浓度均显著低于模型组($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 地塞米松可抑制海水淹溺型急性肺损伤时肺组织 NF- κ B 活性及 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 等细胞因子的表达, 减轻肺组织的炎症反应和病理损害。

[关键词] 海水; 溺水; NF- κ B; 细胞因子类; 急性肺损伤**[中图分类号]** R 649.3**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2010)04-0394-05

Effects of dexamethasone on NF- κ B activity in lung tissue of rabbits with seawater drowning-induced acute lung injury

RUI Meng, DUAN Yun-you*, WANG Hai-long, ZHANG Xin-hong, WANG Da-peng, HU Ming

Department of Respiratory, Cadre Wards of General Hospital of Navy, Clinical Medical College of Navy, Second Military Medical University, Beijing 100048, China

[Abstract] **Objective** To explore the changes of nuclear factor- κ B (NF- κ B) activity, TNF- α , IL-1 β and IL-10 contents in the lung tissue of rabbit with seawater drowning-induced acute lung injury (SWD-ALI) and the effects of dexamethasone on the changes. **Methods** Forty-two New Zealand white rabbits were randomly allocated to control group (C group, $n=18$), seawater drowning group (S group, $n=12$) and dexamethasone treatment group (D group, $n=12$). The drowning model was established by instilling seawater (2 ml/kg body weight) into the endotracheal catheter of animals, then the rabbits received arterial injection of dexamethasone (D group, 1 mg/kg body weight) or 2 ml normal saline (S group). Blood gas analysis was done at predefined time points. The lung wet to dry weight ratio (W/D) and lung permeability index (LPI) were calculated. The activity of NF- κ B was analyzed by non-radioactive electrophoretic mobility shift assay (EMSA). The contents of TNF- α , IL-1 β and IL-10 were detected by ELISA. Meanwhile, the pathology changes of lung tissues were detected by H-E staining, and the semi-quantitative lung pathologic scores (LPS) was also calculated. **Results** The lung of rabbits in S group was obviously enlarged and had more severe edema and congestion compared with C group; furthermore, histopathologic findings indicated inflammatory cell infiltration and other pathologic signs of ALI; the oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) reached the bottom at 0.5 h and did not elevate to more than 300 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa) until 6 h. The largest W/D ratio appeared at 3 h after seawater drowning, and the highest LPI and LPS appeared at 6 h; and NF- κ B activity and the contents of TNF- α , IL-1 β and IL-10 in lung tissues were significantly higher in S group than in C group($P<0.05$, $P<0.01$). The pathological changes of lung in the rabbits of D group were improved compared with S group but worse than those of group C. The W/D ratio, lung permeability index, and lung pathologic score in D group were lower than those of the S group; and the oxygenation index was greatly improved 6 h after seawater drowning. NF- κ B activity and the contents of TNF- α , IL-1 β and IL-10 in lung tissues were

[收稿日期] 2009-11-12**[接受日期]** 2010-03-01**[基金项目]** 全军“十一五”科研计划课题(06-3305). Supported by Project of the “11th Five-Year Plan” for Tackling Scientific Program of PLA(06-3305).**[作者简介]** 芮 萌, 副主任医师. E-mail: rmxc1102@sohu.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 010-66958088, E-mail: duanyunyou@126.com

significantly lower than those of the S group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** Dexamethasone can inhibit the activity of NF- κ B and the expression of TNF- α , IL-1 β and IL-10 in the lung tissue of rabbits with SWD-ALI and relieve the inflammatory responses and pathological changes.

[Key words] seawater; drowning; NF- κ B; cytokines; acute lung injury

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(4): 394-398]

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是指心源性以外的各种肺内外致病因素所致的急性、进行性缺氧性呼吸衰竭, 是全身炎症反应综合征在肺部的表现, 严重的 ALI 或 ALI 的最终严重阶段被定义为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)。核因子 NF- κ B 在炎症反应放大环路中起着重要作用, 通过抑制 NF- κ B 活性对产生炎症介质的总环节进行控制, 为 ALI/ARDS 的发生发展提供了新的防治方向。糖皮质激素是目前最强的抗炎药物之一, 作为广泛的免疫抑制剂, 其作用部分是通过抑制 NF- κ B 活性介导的。但相关研究在海水淹溺型急性肺损伤 (seawater drowning-induced acute lung injury, SWD-ALI) 中尚未见报道。为此, 我们观察了兔 SWD-ALI 时肺组织 NF- κ B 活性、部分相关细胞因子浓度和病理损伤的变化以及地塞米松对其可能的干预效果, 为进一步探讨糖皮质激素对淹溺应激状态下 ALI 的作用及其机制提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物和分组 健康新西兰兔 (购于北京科宇动物养殖中心, 普通级, 合格证号: SCXK2 京 2200220005), 雌雄不限, 体质量 (2.2 ± 0.25) kg。随机分成对照组 (18 只)、模型组 (12 只) 和地塞米松治疗组 (12 只)。

1.2 动物模型的制备和处理 动物模型制备参照文献^[1-3]。新西兰兔经速眠新和氯胺酮 (1:1) 1 ml/kg 肌内注射麻醉 (后续实验中按需给予 1:1 速眠新和氯胺酮维持动物麻醉状态), 仰卧位固定于动物手术台。颈总动脉插管, 连接三通, 用于监测血压、心率、呼吸, 给药及获得血标本。气管切开, 插入“Y”型玻璃套管。模型组通过“Y”型玻璃套管, 注入 2 ml/kg 的配方海水 (根据中国国家海洋局第三海洋研究所海洋生化研究室提供的我国东南沿海海水主要成分配制), 5 min 内灌完, 呼吸空气, 同时经颈总动脉插管注入 2 ml 生理盐水 (NS), 随机分成 2 个亚组 ($n=6$), 分别于灌注后 3、6 h 抽血处死。地塞米松治疗组除注入的 NS 改为 1 mg/kg (溶于 2 ml NS) 的地塞米松外, 余处理均同模型组。对照组完成手术操作, 不灌注液体, 随机分成 3 个亚组 ($n=6$), 分别于手术后 0、3、6 h 抽血处死。

1.3 标本采集 3 组动物的 6 h 亚组分别于海水灌注前即刻 (0 h) 及灌注后 0.5、1、2、3、6 h 抽血查血气分析。所有动物处死前均抽血查总蛋白 (TP), 随后迅速开胸、夹闭气管取全肺。肺组织处理如下: (1) 取右上、中肺称湿质量 (W), 置于 80 $^{\circ}$ C 烘箱内干燥 72 h 至恒质量, 称肺干质量 (D), 计算肺湿干质量比值 (W/D)。(2) 取右下肺行肺泡灌洗, 用 10 ml 生理盐水分 2 次进行灌洗, 灌洗液回收量在 80% 以上, 离心, 上清液检测 TP 等指标。(3) 在左下肺相应部位分别取两份肺组织, 一份 -70 $^{\circ}$ C 保存备用; 另一份用 4% 多聚甲醛固定, 常规石蜡包埋切片, H-E 染色。

1.4 检测指标

1.4.1 病理检查 肉眼及光镜观察肺组织病变, 参照有关资料^[3]进行肺损伤病理评分 (lung pathologic score, LPS), 根据毛细血管淤血、肺泡腔纤维蛋白渗出、中性粒细胞渗出、肺泡间隔增宽等指标综合评分的结果, 判断肺损伤程度。

1.4.2 血气分析和 TP 检测 利用血气分析仪 (瑞士) 和全自动生化分析仪 (美国) 检测血气分析和 TP。根据血气分析 PaO₂ 结果计算氧合指数 (PaO₂/FiO₂ = PaO₂/0.21)。肺通透指数 (lung permeability index, LPI) = 灌洗液 TP/血清 TP。

1.4.3 细胞因子浓度测定 取冻存肺组织 200 mg 左右, 在体积总量为组织重量 9 倍的预冷生理盐水中, 研磨制备组织匀浆。采用双抗体夹心 ELISA 法测定肺组织匀浆中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 等细胞因子浓度。操作按试剂盒 (Rapidbio 公司) 说明书步骤进行。

1.4.4 NF- κ B 活性测定 采用非放射性凝胶迁移实验 (electrophoretic mobility shift assay, EMSA) 测定 NF- κ B 活性。取冻存肺组织 300 mg 左右, 按说明书步骤抽提核蛋白 (Viagene 公司), 测定核蛋白浓度 (碧云天生物公司)。取 5 μ g 核蛋白与 400 fmol 生物素双标 NF- κ B 探针室温孵育 20 min, 6.5% 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离, 通过电转移法将 DNA-蛋白复合物转移到结合膜上, 紫外灯下交联固定 10 min, 室温封闭 30 min, 与新配制的 Streptavidin-HRP 反应液室温孵育 20 min, 洗涤平衡后, 将化学发光试剂加于结合膜表面, 立即以 CoolImager (Viagene 公司) 进行化学发光数字成像。以积分灰度值表示 NF- κ B 活性。Bio-NF- κ B 和 Cold-NF- κ B 探针序列为 5'-

AGT TGA GGG GAC TTT CCC AGG C-3'。阳性对照为 THP-1 细胞经过 TNF- α 刺激后得到的 NF- κ B 核转运阳性物质。

1.5 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,利用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。对不同实验组在各个时间点各项数据的比较采用可重复测量资料的方差分析,若有差异,则采用 SNK- q 法进一步进行两两比较;对同一组处理后各时间点与处理前的比较采用 Dunnett- t 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺组织病理改变 由图 1 可见,正常对照组肉

眼及光镜下均未见明显病变,0、3、6 h 时 LPS 分别为 0.5 ± 0.17 、 1.11 ± 0.21 、 1.93 ± 0.57 。模型组肺大体标本以造模 3 h 淤血水肿最严重,呈暗红色,体积最大;H-E 染色可见炎症细胞浸润、肺泡壁毛细血管扩张淤血,肺泡出血、水肿,间隔增宽,部分肺泡塌陷或扩张等征象,3、6 h 时 LPS 分别为 7.09 ± 1.45 、 9.5 ± 1.23 ,与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.01$)。地塞米松治疗组也存在上述病理改变,但程度相对较轻,3、6 h 时 LPS 分别为 4.6 ± 0.94 、 7.2 ± 1.34 ,与对照组相比均明显升高($P < 0.01$),但与模型组相应时间点相比明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

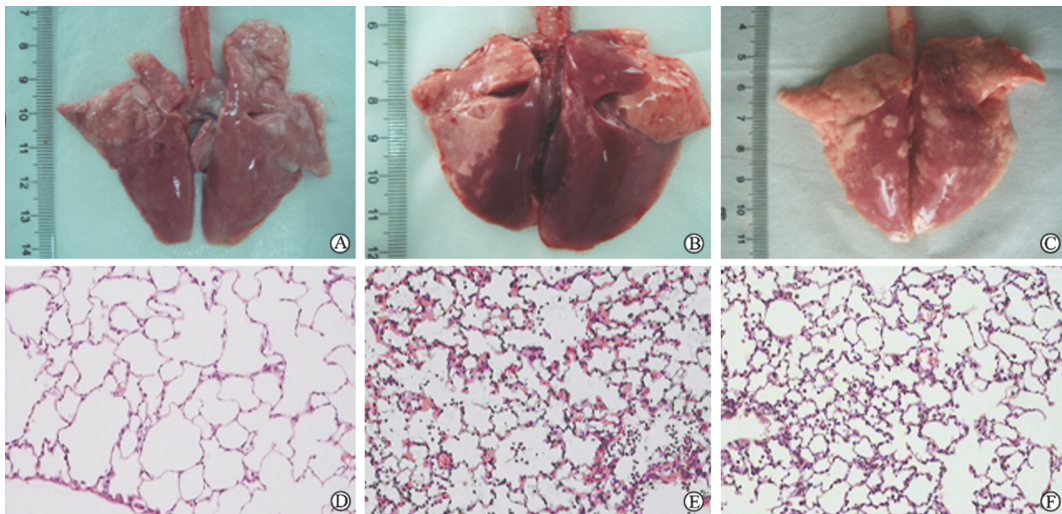


图 1 三组兔肺大体照片 (AC) 及肺组织病理学改变 (DF)

Fig 1 Representative photographs of lung specimens(A-C) and pathological changes of lung tissue by H-E staining(D-F)

A,D: Control group; B,E: Seawater drowning model group; C,F: Dexamethasone treatment group. Original magnification: $\times 100$ (D-F)

2.2 氧合指数的改变 由表 1 可见,对照组氧合指数基本稳定;模型组海水灌注后各时间点氧合指数与对照组相比均明显降低($P < 0.01$);地塞米松治疗组 0.53 h 氧合指数明显低于对照组 ($P < 0.01$),

并且与模型组相比差异无统计学意义,直至 6 h 地塞米松才起到升高氧合指数的作用,与模型组相比差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 三组兔氧合指数的变化

Tab 1 Effects of dexamethasone on oxygenation index (PaO₂/FiO₂) in rabbits with SWD-ALI

($n=6, \bar{x} \pm s, p/\text{mmHg}$)

Group	Time after drowning t/h					
	0	0.5	1	2	3	6
Control	430.71 \pm 14.14	419.86 \pm 11.10	421.67 \pm 16.20	427.67 \pm 12.10	410.62 \pm 23.40	442.38 \pm 18.90
Seawater drowning	422.81 \pm 22.60	203.76 \pm 11.80**	248.71 \pm 17.00**	253.24 \pm 13.60**	287.81 \pm 14.00**	308.24 \pm 11.00**
Dexamethasone treatment	433.52 \pm 18.59	208.52 \pm 24.30**	253.48 \pm 17.90**	276.33 \pm 21.70**	299.38 \pm 19.60**	381.90 \pm 9.40* $\Delta\Delta$

1 mmHg=0.133 kPa. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group; $\Delta\Delta$ $P < 0.01$ vs seawater drowning group

2.3 肺组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10、W/D 以及 LPI 的变化 由表 2 可见,与对照组相比,模型组各时间点肺组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 及 LPI 均明显增高

($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),并以 6 h 组数值最高;W/D 于 3 h 达高峰,6 h 有所下降,但仍明显高于对照组 ($P < 0.01$)。地塞米松治疗组在 6 h 时 TNF- α 、IL-

1 β 、IL-10、LPI 及 W/D 均明显低于模型组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 肺组织 NF- κ B 活性的改变 由图 2 可见, 海水灌注后 36 h, NF- κ B 活性明显增高, 与对照组相比

差异有统计学意义($P < 0.01$); 地塞米松干预后, NF- κ B 活性明显降低, 与模型组相比差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 2 三组兔肺组织细胞因子、W/D、LPI 的变化

Tab 2 Effects of dexamethasone on cytokines of lung tissue, W/D and LPI in rabbits with SWD-ALI

($n=6, \bar{x} \pm s$)

Group	Time after drowning t/h	W/D	LPI	TNF- α $\rho_B/(pg \cdot ml^{-1})$	IL-1 β $\rho_B/(pg \cdot ml^{-1})$	IL-10 $\rho_B/(pg \cdot ml^{-1})$
Control	0	4.98 \pm 0.18	0.22 \pm 0.04	24.36 \pm 3.86	44.35 \pm 10.34	19.17 \pm 1.09
	3	5.03 \pm 0.53	0.27 \pm 0.07	31.20 \pm 3.56	54.81 \pm 5.17	21.32 \pm 5.03
	6	5.12 \pm 0.41	0.21 \pm 0.13	24.03 \pm 5.07	44.89 \pm 23.77	23.49 \pm 6.29
Seawater drowning	3	8.29 \pm 0.56**	0.39 \pm 0.07	46.60 \pm 3.33**	82.75 \pm 15.90**	31.85 \pm 4.15*
	6	6.88 \pm 0.74**	0.58 \pm 0.11**	63.30 \pm 8.04**	108.02 \pm 27.67**	38.43 \pm 7.34**
Dexamethasone treatment	3	6.20 \pm 1.05* Δ	0.33 \pm 0.02	23.70 \pm 7.17* Δ	66.68 \pm 10.25* Δ	23.07 \pm 3.67
	6	5.68 \pm 0.97 Δ	0.23 \pm 0.08 Δ	33.88 \pm 4.03** Δ	67.85 \pm 1.82** Δ	23.50 \pm 5.13 Δ

W/D: Wet to dry weight ratio; LPI: Lung permeability index. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group; $\Delta P < 0.05$ vs seawater drowning group

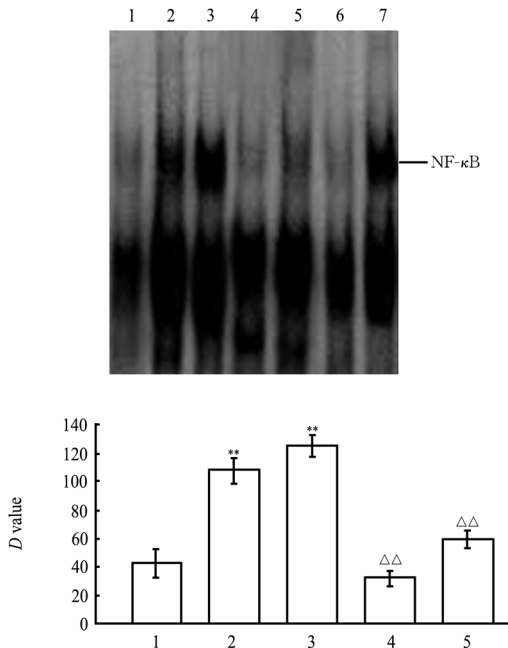


图 2 三组兔肺组织 NF- κ B 活性的变化

Fig 2 Effects of dexamethasone on NF- κ B activity in lung tissue of rabbits with SWD-ALI

1: Control group; 2: Seawater drowning 3 h group; 3: Seawater drowning 6 h group; 4: Dexamethasone treatment 3 h group; 5: Dexamethasone treatment 6 h group; 6: Cold-competition assay; 7: Positive control. ** $P < 0.01$ vs control group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs seawater drowning groups. $n=6, \bar{x} \pm s$

3 讨论

SWD-ALI 是 ALI 的一种特殊类型, 进一步可发展为海水型呼吸窘迫综合征(seawater drowning-induced respiratory distress syndrome, SWD-

RDS)。目前普遍认为肺内过度性、失控性炎症反应是各种致病因素所致 ALI 的根本原因, 肺泡-毛细血管膜的急性弥漫性损伤是其共同的病理改变。本研究中兔 SWD-ALI 模型中各种炎症因子表达量、W/D、LPI 的明显增高, H-E 染色所见炎症细胞浸润、肺泡水肿、肺间质淤血增宽等病理学征象均支持这一结论。海水灌注后, 迅速并持续低于 300 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 的氧合指数, 则提供了符合国内外 ALI 诊断标准的生理指标。

有资料显示, 炎症反应关键性的控制点可能是位于胞质中的 NF- κ B, 其作用犹如核内炎症介质基因转录的启动开关^[4]。NF- κ B 属 Rel 蛋白家族, 几乎存在于所有真核细胞, 典型组成为 P50/P65 异源二聚体, 通常与其特定抑制蛋白 I κ B 偶联, 以无活性形式存在于胞质内。当细胞受到胞外信号刺激时, I κ B 发生磷酸化, 并与 NF- κ B 二聚体解离, 游离的 NF- κ B 二聚体因暴露核定向信号而活化, 移入核内与靶基因启动子或增强子上的 κ B 位点发生特异性结合^[5-6], 从而调节多种参与炎症免疫反应的细胞因子、炎症介质、黏附分子及蛋白酶类的基因转录, 以控制它们的生物合成。为了反映海水淹溺致伤后肺组织 NF- κ B 含量和活性, 本实验采用了与 NF- κ B 结合活性最强的通用 κ B 序列 (5'-GGG ACT TTC C-3')。结果显示海水灌注后 3 h 活化的 NF- κ B 就已增加了 2.5 (107.82/42.65) 倍, 当肺泡毛细血管通透性进行性增加, 肺损伤进一步加重时, NF- κ B 转录活性增加的倍数也上升到 2.9 (125.34/42.65)。提示 SWD-ALI 时 NF- κ B 的激活可能同样起着中心调控作用, 影响着肺损伤发生、发展的进程。

现已证实前炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-1 β)是 NF- κ B 的强烈激活剂,同时又是其诱导基因的产物,该正反馈机制能促进炎症反应的扩大和持续。而抗炎细胞因子 IL-10 等则有抑制 NF- κ B 活化的功能^[7]。在本实验中,伴随 NF- κ B 转录活性的上升,肺组织中 TNF- α 、IL-1 β 浓度也相应地增加。提示转录因子和前炎细胞因子在不同的层面协同参与了 SWD-ALI 的发病机制。IL-10 表达量的明显增高反映了机体抗炎反应的激活,只是抗炎反应不足以对抗炎症反应,IL-10 未能起到抑制 NF- κ B 转录的作用。

目前抑制 NF- κ B 转录活性的研究已成为抗炎治疗的焦点之一,但由于安全性、稳定性等问题,NF- κ B 圈套策略等特异性调控手段虽然在动物实验取得了确切的疗效^[8],但离临床应用还有很大距离。通过糖皮质激素受体(GR)抑制 NF- κ B 转录活性是糖皮质激素(GC)重要的抗炎机制^[9]。NF- κ B 和 GR 是免疫及炎症反应中的两个重要调节子,NF- κ B 为激活因子,而配体活化的 GR 为抑制因子,两者相互作用,在功能上互为转录拮抗剂,并由此决定了多个调控位点和相互作用的灵活性,使 NF- κ B 成为免疫系统中 GC 抗炎效应最基本的调节子。GC 作为配体与 GR 结合后,使之激活并进入细胞核,一方面与具有转录活性的 P65 亚基(RelA)直接偶联,抑制 NF- κ B 与靶基因 B 位点结合;另一方面与 NF- κ B 抑制蛋白 I κ B 基因启动子中的 GC 反应元件结合,增强 I κ B 转录,上调 I κ B 蛋白水平,阻断 NF- κ B 核易位及其与 DNA 结合的过程,从而使活化的 NF- κ B 失活。此外,GR 和 NF- κ B 还可通过与有限的必需转录辅因子竞争性结合,产生相互抑制,阻断进一步的“瀑布效应”,从而防止或减轻组织损伤。Minneci 等^[10]的 Meta 分析显示,应用小剂量激素对 ALI 有保护作用,同时可避免大剂量激素带来的免疫抑制后果。因此,我们选用 1 mg/kg 地塞米松作用于 SWD-ALI,结果发现,NF- κ B 活性受到抑制,TNF- α 、IL-1 β 也随之下调,与模型组相比,肺组织水肿程度、肺泡毛细血管通透性以及氧合均得到明显改善,损伤病理评分亦明显降低。这一结果从另一侧面证明了 NF- κ B 及其相关炎症因子参与了 SWD-ALI 病变过程,同时亦提示早期适量使用糖皮质激素能及时打破 NF- κ B 活化和炎症因子间正反馈机制,明显减轻海水淹溺导致的炎症反应和病理损害。

总之,海水淹溺可通过激活 NF- κ B,启动炎症分

子的表达,引起炎症的扩大和持续,促进 SWD-ALI 的发生、发展。地塞米松可通过抑制 NF- κ B 活性及相关炎症分子的表达发挥其对 SWD-ALI 的治疗作用。寻找安全有效特异的 NF- κ B 活化抑制剂将会为 ALI,包括 SWD-ALI 提供新的治疗途径。

[参考文献]

- [1] 张新红,段蕴铀,芮萌,王海龙,王宇.等量海水与淡水淹溺对兔肺损伤作用的比较[J].第二军医大学学报,2009,30:1013-1017.
Zhang X H,Duan Y Y,Rui M,Wang H L,Wang Y. Comparison of lung injuries induced by drowning with equal volume of seawater and freshwater in rabbits[J]. Acad J Sec Mil Med Univ,2009,30:1013-1017.
- [2] Xinmin D,Yunyou D,Chaosheng P,Huasong F,Pingkun Z,Jiguang M, et al. Dexamethasone treatment attenuates early seawater instillation-induced acute lung injury in rabbits[J]. Pharmacol Res,2006,53:372-379.
- [3] 芮萌,段蕴铀,张新红,王海龙,王宇.海水淹溺型急性肺损伤兔外周血中性粒细胞凋亡的动态变化[J].解放军医学杂志,2009,34:826-829.
- [4] Le Page C,Popescu O,Génin P,Lian J,Paquin A,Galipeau J, et al. Disruption of NF-kappa B signaling and chemokine gene activation by retroviral mediated expression of IKK gamma/NEMO mutants[J]. Virology,2001,286:422-433.
- [5] Matsuda N,Hattori Y. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): molecular pathophysiology and gene therapy [J]. J Pharmacol Sci,2006,101:189-198.
- [6] Vykhovanets E V,Shukla S,MacLennan G T,Vykhovanets O V,Bodner D R,Gupta S. IL-1 beta-induced post-transition effect of NF-kappaB provides time-dependent wave of signals for initial phase of intrapostatic inflammation[J]. Prostate,2009,69:633-643.
- [7] Asadullah K,Sterry W,Volk H D. Interleukin-10 therapy-review of a new approach[J]. Pharmacol Rev,2003,55:241-269.
- [8] Son G,Imuro Y,Seki E,Hirano T,Kaneda Y,Fujimoto J. Selective inactivation of NF-kappaB in the liver using NF-kappaB decoy suppresses CCl₄-induced liver injury and fibrosis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2007,293:G631-G639.
- [9] Gummy C,Chandsawangbhuwana C,Dzyakanchuk A A,Kratschmar D V,Baker M E,Odermatt A. Dibutyltin disrupts glucocorticoid receptor function and impairs glucocorticoid-induced suppression of cytokine production[J]. PLoS One,2008,3: e3545.
- [10] Minneci P C,Deans K J,Banks S M,Eichacker P Q,Natanson C. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose[J]. Ann Intern Med,2004,141: 47-56.

[本文编辑] 孙岩