

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.01188

乌司他丁对急性肾脏创伤大鼠 MMP-2/TIMP-2 和 NF-κB 的调控作用

刘长海^{1,2}, 孙少华^{3*}, 李海玲⁴, 张伟华⁵

1. 兰州大学基础医学院, 兰州 730000
2. 内蒙古医学院法医学系, 呼和浩特 010059
3. 兰州大学第一医院病理研究所, 兰州 730000
4. 内蒙古医学院预防医学系, 呼和浩特 010059
5. 赤峰市阿旗公安局, 赤峰 025571

[摘要] 目的: 观察大鼠急性肾脏创伤中 MMP-2、TIMP-2 和 NF-κB 的表达, 探讨乌司他丁对三者表达的影响和对创伤肾脏的保护机制。方法: 用自由落体生物撞击仪撞击大鼠脊肋区, 复制创伤动物模型: 将 66 只清洁级 Wistar 大鼠随机分为 3 组: 对照组(C)6 只、单纯创伤组(TRA)30 只、创伤后注射乌司他丁组(UTI)30 只。根据创伤后时间的不同将后两组分别分为 5 个时相点(1、6、12、18、24 h), 每个时相点 6 只大鼠。联合应用组织芯片和免疫组织化学法检测各组肾脏中 MMP-2/TIMP-2 和 NF-κB 的表达。结果: TRA 组: MMP-2、NF-κB 在创伤后 1 h 开始表达且显著高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$), 两者分别在 12、6 h 表达最强, 以后逐渐下降; UTI 组: MMP-2、NF-κB 分别在 18、12 h 表达最强且高于对照组($P < 0.01$), 但已明显低于 TRA 组同期的表达($P < 0.01$, $P < 0.05$); TIMP-2 在该组的表达显著增强, 于创伤后 6、12、18 h 明显高于对照组和 TRA 组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。结论: 肾创伤后 NF-κB、MMP-2 在肾组织中的表达增强, 但 TIMP-2 表达升高不明显; 乌司他丁能够通过抑制 NF-κB、MMP-2 在肾组织中表达和调节 MMP-2/TIMP-2 的平衡发挥肾保护作用。

[关键词] 乌司他丁; 组织芯片; 创伤/损伤; NF-κB; TIMP-2; MMP-2

[中图分类号] R 641 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)10-1188-05

Regulatory effect of ulinastatin on NF-κB and MMP-2/TIMP-2 in rats with acute renal trauma

LIU Chang-hai^{1,2}, SUN Shao-hua^{3*}, LI Hai-ling⁴, ZHANG Wei-hua⁵

1. Preclinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 73000, China
2. Department of Forensic Medicine, Inner Mongolian Medicine College, Hohhot 010059
3. Pathological Institute, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000
4. Department of Preventive Medicine, Inner Mongolian Medicine College, Hohhot 010059
5. Aqi Public Security Bureau of Chifeng City, Chifeng 025571

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the expression of nuclear factor-κB (NF-κB), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) in the kidneys of rats with acute renal trauma, and to discuss the influence of ulinastatin on their expression and its protective mechanism on the kidney. **Methods:** The animal model was established by striking the rachi-costaz zone with falling object from the height of 45 cm. Sixty-six rats were randomly divided into three groups: normal control group (C, $n=6$), trauma group (TRA, $n=30$), and ulinastatin+trauma (UTI, $n=30$); the last 2 groups were further divided into 1 h, 6 h, 12 h, 18 h and 24 h subgroups, with 6 animals at each time point. Tissue microarray and immunohistochemistry were used to examine the expression of NF-κB and MMP2/TIMP-2 in different groups. **Results:** MMP-2 and NF-κB began to express 1 h after trauma in TRA group and their expression was significantly stronger than that in the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$); their expression reached the peaks at 12 h and 6 h after trauma and then gradually decreased. The expression of MMP-2 and NF-κB in UTI group reached their peaks 18 h and 12 h after trauma, respectively, and was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$), but was lower than that in the TRA group at corresponding time points ($P < 0.01$, $P < 0.05$). The expression of TIMP-2 was significantly stronger than that in the control group and TRA group at 6 h, 12 h and 18 h after trauma ($P < 0.01$, $P < 0.05$). **Conclusion:** The expression of NF-κB, MMP-2 is increased in acute

[收稿日期] 2007-11-03 **[接受日期]** 2008-03-07

[作者简介] 刘长海, 硕士生. E-mail: Ldlch420@126.com

* 通讯作者 (Corresponding author). E-mail: sunshh@lzu.edu.cn

traumatic tissue of the kidney; the increase of TIMP-2 is not evident. Ulinastatin can protect the kidney by inhibiting the expression of MMP-2 and NF- κ B and maintaining the balance of MMP-2/TIMP-2.

[KEY WORDS] ulinastatin; tissue microarray; trauma/injuries; nuclear factor- κ B; tissue inhibitor of metalloproteinase-2; matrix metalloproteinase-2 [Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(10):1188-1192]

近年研究表明, 细胞因子与组织损伤关系密切, 组织创伤后, 微循环及氧代谢障碍, 细胞内溶酶体膜破坏、溶解、释放出各种水解酶致组织损伤, 机体随之产生大量的细胞因子。其中活化后的 NF- κ B 移向细胞核内, 引起多因子的转录, 包括 TNF- α 、IL-6 等使组织损伤加重。Zhang 等^[1]研究发现 NF- κ B 在多器官损伤中发挥重要作用。同时胶原酶 MMP-2 主要功能是降解 IV 型胶原, 创伤肾脏 MMP-2 的激活和过度表达及 MMP-2/TIMP-2 的相对含量都决定着肾小球基膜的降解与聚集。乌司他丁是一种广谱的蛋白酶抑制剂, 相对分子质量为 67 000, 在组织损伤中起保护作用。刘瑞林等^[2]对急性坏死性胰腺炎的研究表明, 乌司他丁通过抑制 NF- κ B 表达而减轻胰腺及肺的损伤。同时乌司他丁能够减轻内毒素所致的大鼠肾脏损伤^[3-4], 但其机制不十分清楚。乌司他丁是否影响创伤肾组织中 NF- κ B、MMP-2 和 TIMP-2 的表达, 及乌司他丁对肾创伤的治疗作用如何, 目前尚未见相关报道。本研究采用自由落体撞击仪撞击大鼠脊肋角, 复制了肾创伤的动物模型, 从而进一步探讨乌司他丁对急性肾创伤的治疗作用及其机制, 以期急性肾创伤的临床治疗提供线索。

1 材料和方法

1.1 主要材料 自由落体打击仪由兰州大学法医学教研室自行设计研制; 日本 OLYMPUS 光学显微镜及显微照相系统; 乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司)。一抗为兔抗大鼠, NF- κ B 抗体购自美国 Sigma 公司。MMP-2、TIMP-2 兔抗大鼠单克隆抗体, 二抗(羊抗兔), 二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒、即用型 SABC 试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.2 实验动物及其分组与模型的建立 80 日龄健康清洁级 Wistar 大鼠 66 只, 均为雌性, 体质量(200 \pm 20) g, 由兰州大学医学实验动物中心提供(动物合格证号 SCXK(甘)2005-0007), 随机分为正常对照组(C, $n=6$), 单纯创伤组(TRA, $n=30$), 创伤后注射乌司他丁组(UTI, $n=30$), 根据创伤后时间的不同将后两组分别分为 5 个时相点(1、6、12、18 和 24 h)进行处死, 每个时相点处死 6 只大鼠。各组动物均于环境恒定的房间内正常饲养, 饲养 2 周后, 采用自由落体打击仪, 以 160 g 铁制重物从 45 cm 高

度自由下落打击大鼠脊肋角, 打击面为圆形, 直径 1 cm, 下压距离 0.7 cm。制作肾脏创伤模型^[5], 可造成 I 级损伤(按美国创伤外科学会器官损伤标准委员会制定的肾脏损伤标准)^[6]; UTI 组于创伤后 10 min 腹腔注射乌司他丁 1.6 万 U/kg。C 组于腹腔麻醉后 1 h 处死。各组动物均调整于晨 8:00 采用颈椎脱臼法快速处死。常规解剖大鼠并摘取肾脏, 经常规 H-E 染色观察创伤组符合肾脏 I 级损伤标准或接近 I 级损伤。

1.3 组织芯片(tissue microarray, TMA)的制作

(1)制作空白蜡块 2 个, 设计 7 \times 5 点组织阵列, 每个蜡块上放入 33 个供体组织, 其余两个空位用于定位。在空白蜡块上均匀地打出直径 2.0 mm、间距为 1.0 mm 的小孔, 深约 2~3 mm。(2)用取样针在供体蜡块上钻取组织并送入受体蜡块的预留孔内。(3)将构建好的 TMA 蜡块放入温度适当的恒温箱内, 使受体石蜡与新插入的小圆柱状组织溶为一体, 即制成组织芯片蜡块。(4)TMA 蜡块适当预冷后连续切片, 厚 4 μ m, 于 60 $^{\circ}$ C 温箱中烤片过夜。常规 H-E 染色法观察肾组织形态学的变化; 免疫组织化学法(SABC 法)检测 MMP-2、NF- κ B 和 TIMP-2 的表达。

1.4 结果判断和统计学处理 NF- κ B、MMP-2 和 TIMP-2 活性检测: 免疫组化染色结果以组织内出现棕色颗粒为阳性表达, 图像采用真彩色医学图像分析系统(Midia Cybernetics 公司 Image-pro plus 5.02)进行分析。芯片上每个组织选 3 个不重复视野(\times 400), 计算每个视野的积分光密度, 再取其平均值作为该组织积分光密度。所测数值以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 由兰州大学统计学教研室采用 SPSS 11.5 软件进行单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠肾创伤后一般状况 实验组动物创伤后出现短暂兴奋, 随后活动减少、喜睡眠、拥挤蹲伏, 各组动物均未死亡。至实验结束前, TRA 组动物一般状况未见明显好转; 而 UTI 组动物上述表现逐渐好转, 24 h 后活动明显增加, 且部分动物开始进食及饮水。

2.2 肾组织形态学观察 TRA 组和 UTI 组创伤后 1 h 肾被膜下局限性出血, 部分肾小管内可见红细胞管型(图 1A、1B); 间质血管充血明显, 符合肾 I 级损伤形态学变化。UTI 组病理变化较 TRA 组相同

时相点明显减轻。其中创伤后 24 h UTI 组和 TRA 组的形态学差别最为明显,而 UTI 组与 C 组相近(图 1C~1E)。TRA 组 24 h 仍可见肾小管上皮细胞胞质疏松、空泡变性及刷状缘脱落,并可见红细胞管

型和蛋白管型,间质血管充血明显。与 TRA 组比较,UTI 组上述病理变化明显减轻,除部分区域可见蛋白管型及上皮细胞的轻度水肿外,形态学表现接近 C 组。

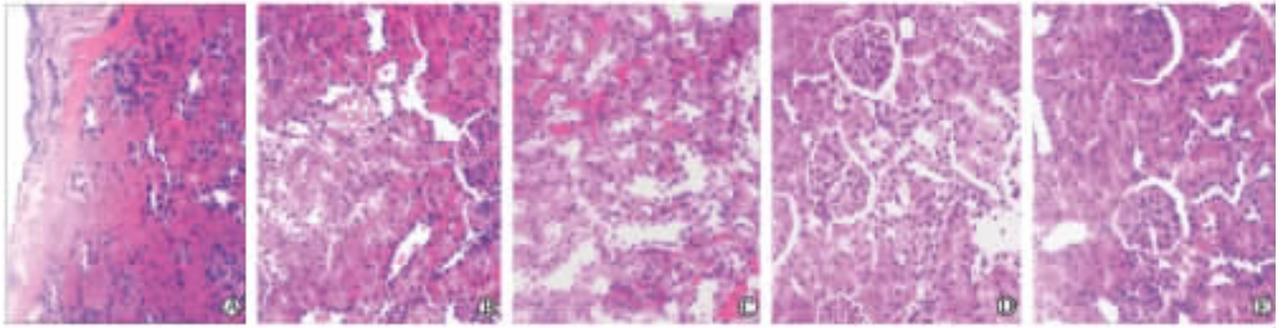


图 1 肾损伤后组织形态学变化

Fig 1 Morphology of kidney after trauma

A:Subcapsular hemorrhage 1 h after trauma in trauma(TRA) group;B:RCC 1 h after trauma in ulinastatin+trauma(UTI) group;C:Vascular engorgement 24 h after trauma in TRA group;D:Twenty-four hours after trauma in UTI group;E:Control group. Original magnification:×100

2.3 免疫组化结果 TRA 组 1 h 脱失动物 1 只,脱失原因为制作组织芯片供体蜡块时取材厚度不当,组织脱水不充分。TRA 组和 UTI 组 24 h 各脱失动物 1 只,原因为用于免疫组化的组织芯片脱片。(1)C 组:MMP-2 和 NF-κB 的表达较弱(图 2A、2B)。(2)TRA 组:创伤后 6、12、18、24 h 肾组织中的 MMP-2、MMP-2/TIMP-2 及 NF-κB 的表达明显高于 C 组($P<0.01$);MMP-2 和 NF-κB 分别于创伤后 12 h(图 2C)、6 h(图 2D)出现表达高峰,与其他时相比较均具有显著性差异($P<0.05$);TIMP-2 表现出

升高趋势,但各时相点与 C 组比较均无明显差异。(3)UTI 组:MMP-2、MMP-2/TIMP-2 和 NF-κB(图 2E、2F)在 6、12、18、24 h 与 TRA 组同时相点比较表达降低,且有显著性差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$);此外,MMP-2/TIMP-2 于创伤后 1、6 h 降低明显,与 C 组比较无显著性差异;MMP-2、NF-κB 分别于 18 和 12 h 出现高峰,但明显低于 TRA 组峰值及同时相点($P<0.01$ 或 $P<0.05$),且表达高峰时间延迟;TIMP-2 于创伤后 6、12、18 明显高于 C 组和 TRA 组同时相点($P<0.05$)。见表 1。

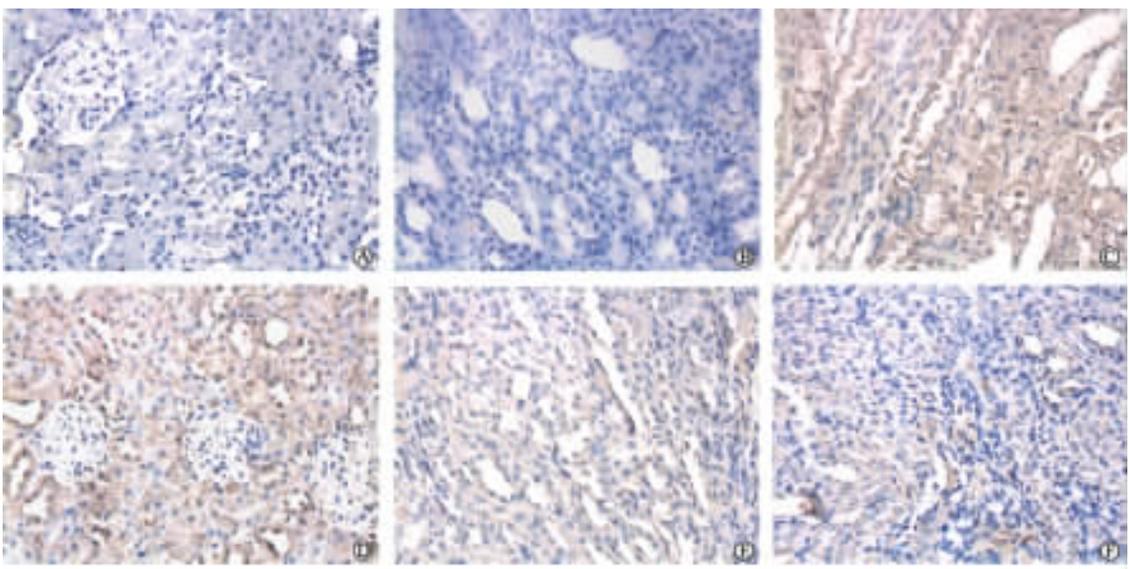


图 2 肾创伤肾组织中 MMP-2 和 NF-κB 表达的免疫组化结果

Fig 2 MMP-2 and NF-κB expression in kidney tissues after trauma(Immunohistochemistry)

A:The expression of MMP-2 in control group;B:The expression of NF-κB in control group;C:The expression of MMP-2 in TRA group 12 h after trauma;D:The expression of NF-κB in TRA group 6 h after trauma;E:The expression of MMP-2 in UTI group 12 h after trauma;F:The expression of NF-κB in UTI group 6 h after trauma. Original magnification:×100

表 1 大鼠肾组织中 MMP-2、TIMP-2、MMP-2/TIMP-2、NF- κ B 的表达Tab 1 Expression of MMP-2, TIMP-2, MMP-2/TIMP-2 and NF- κ B in kidneys of rats

Group	N	MMP-2($\times 10^4$)	TIMP-2($\times 10^3$)	MMP-2/TIMP-2	NF- κ B ($\times 10^4$)
Control	6	0.64 \pm 0.02	6.48 \pm 0.12	0.99 \pm 0.05	0.29 \pm 0.02
Trauma					
1 h post-trauma	5	1.40 \pm 0.15*	6.50 \pm 0.25	2.09 \pm 0.46**	1.15 \pm 0.08**
6 h post-trauma	6	2.14 \pm 0.33**	6.57 \pm 0.12	3.26 \pm 0.48**	1.94 \pm 0.14**
12 h post-trauma	6	4.13 \pm 0.13**	6.58 \pm 0.15	6.27 \pm 0.23**	1.56 \pm 0.12**
18 h post-trauma	6	3.30 \pm 0.28**	6.61 \pm 0.15	5.00 \pm 0.47**	1.46 \pm 0.12**
24 h post-trauma	5	2.96 \pm 0.18**	6.71 \pm 0.28	4.33 \pm 0.42**	1.42 \pm 0.06**
Ulinastatin+trauma					
1 h post-trauma	6	0.68 \pm 0.05 Δ	6.87 \pm 0.19	1.01 \pm 0.08 Δ	0.30 \pm 0.01 $\Delta\Delta$
6 h post-trauma	6	1.27 \pm 0.22* Δ	6.91 \pm 0.12** Δ	1.84 \pm 0.31 Δ	1.12 \pm 0.05** $\Delta\Delta$
12 h post-trauma	6	1.39 \pm 0.20* $\Delta\Delta$	7.06 \pm 0.11** $\Delta\Delta$	1.97 \pm 0.31* $\Delta\Delta$	1.18 \pm 0.04** $\Delta\Delta\Delta$
18 h post-trauma	6	2.01 \pm 0.51** $\Delta\Delta\Delta$	7.11 \pm 0.06** Δ	2.83 \pm 0.38** $\Delta\Delta\Delta$	1.16 \pm 0.07** $\Delta\Delta$
24 h post-trauma	5	1.57 \pm 0.10** $\Delta\Delta$	7.29 \pm 0.13**	2.15 \pm 0.19** $\Delta\Delta$	1.06 \pm 0.19 $\Delta\Delta$

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group; $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ vs TRA group at the same time points; $\Delta\Delta\Delta P < 0.01$ vs highest level in TRA group

3 讨论

3.1 MMP-2 和 TIMP-2 表达的意义 MMP-2 又称 IV 型胶原酶(明胶酶 A), 为 MMPs 家族中的重要成员, 其主要功能是降解 IV 型胶原。可以诱导 MMP-2 表达的因素有白介素 1 (IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等。活化的 MMP-2 则被其特异性蛋白水解酶抑制剂 TIMP-2 所抑制, TIMP-2 与 MMP-2 以 1:1 分子比例非共价结合并储存于细胞质中, 这种结合是不可逆且稳定的, TIMP-2 是 MMP-2 较特异的内源性抑制剂。正常情况下, 组织中的 MMPs 和 TIMPs 保持着相对平衡状态, 这种平衡决定着细胞外基质和基底膜降解还是聚集。实验研究证实^[7], MMP-2 通过降解 IV 型胶原而破坏肾小球基膜的完整性, 是肾小球肾炎初期患者出现血尿、蛋白尿的重要机制之一。此外, Krizanac-Bengez 等^[8]研究发现, 血脑屏障的完整性也与 MMP-2/TIMP-2 相对平衡密切相关。

本结果显示, TRA 组 MMP-2 在肾小管的上皮细胞的表达明显强于 C 组, 但 TIMP-2 表达与 C 组比较无显著差异, 说明 TIMP-2 并没有随 MMP-2 的上调、活化而表达明显增强, 因此造成 MMP-2/TIMP-2 失衡, 这可能在肾小管上皮细胞损伤的机制中发挥了重要作用。同时 TRA 组各时相点 MMP-2 于肾小管的表达强于同时相点肾小球的表达, 这一结果存在于两种可能性: 一方面可能是 MMP-2 在肾小管的原位表达; 另一方面也可能是

MMP-2 通过了被其破坏的肾小球基膜, 到达肾小管时被重吸收, 从而造成 MMP-2 在肾小管和肾小球表达的明显差异。

3.2 NF- κ B 表达的意义 NF- κ B 是 Rel 家族中的重要成员之一^[9], 正常情况下 NF- κ B 以无活性状态存在于细胞质中, 是 p50 和 RelA 构成的异源二聚体, 与其抑制蛋白 I κ B 结合形成非活性的三聚体, 处于非活化状态。细胞外许多刺激物如 IL-6、TNF- α 、LPS 等均可激活 NF- κ B。活化后的 NF- κ B 移向细胞核内, 结合到靶基因的启动子或增强子的 κ B 结构域, 引起多因子的转录, 包括 TNF- α 、IL-6、IL-2、IL-1 β 、细胞黏附分子 ICAM-1、VCAM-1, 多种生长因子和免疫受体等。Aravindan 等^[10]研究发现通过非多巴抑制 NF- κ B 的表达可以减轻大鼠缺血再灌注肾脏的炎症反应。同时, 组织损伤后氧自由基大量形成, 并在组织损伤中发挥重要作用^[11-12]; 细胞氧自由基的大量生成并造成细胞损伤与 NF- κ B 的激活密切相关, 它的激活将造成细胞因子的“瀑布样级联反应”。

本研究结果表明, NF- κ B 在 C 组很少表达, 而 TRA 组从 1 h 即开始表达, 以后逐渐升高, 6 h 达高峰, 显著高于 C 组。相应地, 此时肾组织形态学表现为肾小管上皮细胞水肿加重, 部分区域刷状缘脱落, 部分区域出现红细胞管型; 间质血管充血明显。提示 NF- κ B 与肾创伤密切相关。本研究还发现, UTI 组与 TRA 组比较: TIMP-2 分别在 6、12、18 h 高于 TRA 组同时相点; 与之相反 NF- κ B 的表达则明显

降低,即二者呈反向变化趋势,这与相关文献的研究即转染 TIMP-2 基因对损伤血管平滑肌中的 NF- κ B 有抑制作用相一致^[13]。

3.3 乌司他丁的调控作用 乌司他丁是从人尿中分离纯化的一种糖蛋白,现已研究证实具有以下生物学作用:(1)能够同时抑制胰蛋白酶、磷脂酶 A2、透明质酸酶、弹性蛋白酶等多种水解酶的活性,其分解形成的低相对分子质量成分也具有很强的抑制水解酶的作用^[14]。(2)抑制炎性介质和细胞因子释放,减轻全身炎症反应和预防由此造成的多器官系统功能损害^[15-17]。(3)减轻肺损伤及器官移植中的保护作用也有报道,但其具体机制尚未完全阐明。本研究结果显示,UTI 组与 TRA 组比较,肾组织中 NF- κ B、MMP-2 表达减弱且差别显著;TIMP-2 的表达则于 6、12、18 h 显著增强;MMP-2/TIMP-2 的比值各时相点均较 TRA 组下降并更接近 C 组。我们注意到创伤后 1 h UTI 组与 TRA 组比较,NF- κ B 表达明显减弱,但 TIMP-2 的表达却未明显增强。表明乌司他丁可能具有直接减弱 NF- κ B 表达的作用。说明乌司他丁对肾创伤的保护作用可能是通过下调 MMP-2/TIMP-2 的比值和 NF- κ B 的表达实现的。这为急性肾创伤的临床治疗提供了新的思路。

[参考文献]

- [1] Zhang X P, Zhang L, Chen L J, Cheng Q H, Wang J M, Cai W, et al. Influence of dexamethasone on inflammatory mediators and NF-kappaB expression in multiple organs of rats with severe acute pancreatitis[J]. 2007, 28, 13:548-556.
- [2] 刘瑞林, 刘牧林, 马良龙, 吴 薇. 大鼠急性坏死性胰腺炎 NF- κ B 的变化及乌司他丁的调控作用[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13:2700-2703.
- [3] Ueki M, Yokono S, Taie S, Nogaya J, Komatsu H. Supplement of ulinastatin on renal function after cardiopulmonary bypass [J]. Masui, 2000, 49:163-167.
- [4] 汪 波, 陈旭岩, 熊 辉, 李秀清, 田亚男, 高雨松, 等. 蛋白酶抑制剂对内毒素致大鼠肾功能损害的保护作用[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17:603-605.
- [5] 张希炯, 孙少华. 外源性肾上腺髓质素对肾脏创伤大鼠 Th1/Th2 的调节作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11:3078-3081.
- [6] Smith J K. Kidney trauma[EB/OL]. <http://www.emedicine.com/radio/topic376.htm>[S]. 2004-5-17/2004-5-29.
- [7] Turck J, Pollock A S, Lovett D H. Gelatinase A is a glomerular mesangial cell growth and differentiation factor [J]. Kidney Int, 1997, 51:1397-1400.
- [8] Krizanac-Bengez L, Hossain M, Fazio V, Mayberg M, Janigro D. Loss of flow induces leukocyte-mediated MMP/TIMP imbalance in dynamic *in vitro* blood-brain barrier model; role of pro-inflammatory cytokines [J]. Am J Physiol cell Physiol, 2006, 291:C740-C749.
- [9] Liu H S, Pan C E, Liu Q G, Yang W, Liu X M. Effect of NF-kappaB and p38 MAPK in activated monocytes/macrophages on pro-inflammatory cytokines of rats with acute pancreatitis [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9:2513-2518.
- [10] Aravindan N, Natarajan M, Shaw A D. Fenoldopam inhibits nuclear translocation of nuclear factor kappa B in a rat model of surgical ischemic acute renal failure[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2006, 20:179-186.
- [11] 杜 津, 刘宗民, 李文硕, 贾凤亭, 侯伯轩, 任广理. 丙泊酚对兔肝脏缺血后再灌注损伤的保护作用[J]. 临床军医杂志, 2005, 35:337-339.
- [12] 程 石, 宋茂民, 史敬东. 核因子 κ B 活化对急性坏死性胰腺炎肺泡巨噬细胞炎症介质表达的影响及意义[J]. 中华肝胆外科杂志, 2006, 12:764-766.
- [13] 钟 林, 蔡 端, 余 波, 张延龄, 岳 军, 陈 琦. 转染金属蛋白酶抑制剂 2 基因对损伤血管平滑肌细胞核因子- κ B 和蛋白激酶 C 的影响[J]. 中华创伤杂志, 2003, 19:286-289.
- [14] 李志坚, 徐军美, 邹定全, 常业恬. 乌司他丁对下肢缺血 2 再灌注损伤的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2005, 21:374-376.
- [15] 陈 聪, 李伦明, 曹民娟, 林华斌. 乌司他丁在体外循环中对肺保护作用的临床研究[J]. 中国心血管病研究杂志, 2007, 5:109-112.
- [16] 邵义明, 张良清, 邓烈华, 姚华国. 乌司他丁对全身炎症反应综合征的治疗作用[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17:228-230.
- [17] 包怀鸣, 陈志荣. 乌司他丁对重症急性胰腺炎全身炎症反应综合征的治疗效果[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15:2633-2634.

[本文编辑] 孙 岩