

生长激素对急性肺损伤的影响

罗佛全 傅华群

【摘要】目的 探讨应激反应阶段生长激素(GH)对脂多糖(LPS)诱导急性肺损伤(ALI)的影响及其机制。**方法** 112 只雄性 SD 大鼠随机均分为 ALI 组和 GH 组,按致伤与否及致伤后的观察时间又随机均分为 0、0.5、1、2、4、6 和 24 h 7 个亚组。分别测定大鼠肺泡隔面积密度(PASAD),肺泡隔中性粒细胞数,肺局部肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素-6(IL-6)水平,肺组织核转录因子- κ B(NF- κ B)阳性细胞数和肺匀浆液中 NF- κ B 抑制蛋白(I- κ B α)含量。**结果** 致伤后 ALI 组大鼠 PASAD 进行性增大,肺泡隔中性粒细胞数进行性增多,两者均于 6 h 达峰值,24 h 基本恢复正常;GH 组大鼠 PASAD 较 ALI 组同时时间点进一步增大,中性粒细胞数增多更明显。ALI 组致伤后 0.5 h 肺局部 TNF 水平开始迅速升高,1 h 达峰值,其后维持在较高水平,6 h 后逐渐恢复;致伤后 1 h IL-6 水平开始明显升高,4 h 达峰值,6 h 后逐渐恢复;GH 组大鼠 IL-6 水平升高更明显。ALI 组致伤后 0.5 h 肺组织中 NF- κ B 阳性细胞数明显增多,4 h 达峰值,6 h 开始恢复;GH 组大鼠肺组织 NF- κ B 阳性细胞数明显多于 ALI 组同时时间点。伤后 0.5 h I- κ B α 含量开始明显下降,4 h 达最低值,6 h 后开始回升;GH 组大鼠肺组织 I- κ B α 含量下降更明显。相关性分析显示,PASAD、肺组织 TNF 和 IL-6 水平及肺泡隔中性粒细胞浸润程度与 NF- κ B 的表达、活化程度呈正相关。**结论** NF- κ B 表达、活化在 LPS 诱导 ALI 的发病过程中有重要作用。应激反应阶段应用 GH 可加剧 LPS 诱导的 ALI,其机制与促进肺局部 NF- κ B 表达与活化而加剧肺局部炎症反应有关。

【关键词】 肺损伤,急性; 生长激素; 内毒素; 核转录因子- κ B; 核转录因子- κ B 抑制蛋白

Effect of growth hormone on acute lung injury LUO Fo-quan*, FU Hua-qun. * Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Jiangxi Medical College, Nanchang 330006, Jiangxi, China

【Abstract】Objective To study the effect of growth hormone (GH) on acute lung injury (ALI) induced by endotoxemia, and its potential therapeutic mechanism. **Methods** One hundred and twelve male Sprague-Dawley rats were randomly divided into ALI group and GH group. The rats in two groups were further divided into seven subgroups determined by the length of interval after lipopolysaccharide (LPS) challenge: 0 (before injection of LPS, served as control group), 0.5, 1, 2, 4, 6 and 24 hours subgroups respectively. Pulmonary alveolar septum area density (PASAD) and the number of neutrophil in lungs of rats were analyzed morphometrically. The levels of tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-6 (IL-6) were determined by immunoradioassay. The expression and activation of nuclear factor- κ B (NF- κ B) were analyzed, NF- κ B positive cells in lungs were counted after immunofluorescence staining, and the levels of NF- κ B inhibition (I- κ B α) in lung homogenates of rats were assayed by Western blot. **Results** Half an hour after intravenous injection of LPS, both the PASAD and the number of neutrophil in lungs of ALI rats began to increase, and peaked at 6 hours post-injury, then began to recover and reached the normal levels at 24 hours. The content of TNF in lung homogenates showed immediate elevation after LPS injection, becoming higher than that of the control after 0.5 hour, reaching the peak value at 1 hour, maintaining high levels until 6 hours, then gradually recovered. The content of TNF in lung homogenates of the GH group increased significantly more than that in the LPS group. The contents of IL-6 in rats' lung homogenates began to increase significantly 1 hour post-injury, peaked at 4 hours, then gradually returned to normal level 6 hours post-injury. The content of IL-6 in the lung homogenates of GH group was higher than that in the LPS group at different time intervals post-injury, showing significant difference at 0.5, 6 and 24 hours ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The number of NF- κ B positive cells increased dramatically at 0.5 hour post-injury. The intensity of fluorescence was enhanced. Both of them peaked at 4 hours post-injury. The number of NF- κ B positive cells and the enhanced intensity of fluorescence began to decrease at 6 hours post-injury. But the number of NF- κ B cells at 24 hours post-injury was still larger than that in the control group. The number of NF- κ B cells in lungs of GH group was significantly larger than that in the LPS group at different time intervals post-injury ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). I- κ B α contents in lung homogenates of ALI rats decreased dramatically 0.5 hour post-injury, nadir at 4 hours, and then began to recover. Correlation analysis indicated that PASAD, the levels of TNF and IL-6 and the extent of neutrophil infiltration in lung were positively correlated to the extent of the expression and the activation of NF- κ B. **Conclusion** The application of GH during early stage of endotoxin challenge can deteriorate the lung injury induced by LPS through enhancing the expression and activation of NF- κ B, thus enhances the inflammatory response in lungs.

【Key words】 acute lung injury; growth hormone; lipopolysaccharide; nuclear factor- κ B; nuclear factor- κ B inhibition

动物实验和临床研究表明,生长激素(GH)对 GH 缺陷、烧伤、急性胰腺炎、肠痿和低蛋白血症患者有明显的治疗作用。但临床发现在应激反应阶段应用 GH 有加重危重患者病情、增加危重患者病死率的危险,然而对其机制尚缺乏理论认识^[1]。本研究拟探讨 GH 对内毒素急性肺损伤(ALI)的影响及机制,报告如下。

1 材料与方法

1.1 试剂:脂多糖(LPS, O55:B5)购自 Sigma 公司;兔抗大鼠核转录因子- κ B(NF- κ B)p65 一抗、异硫氰酸荧光素(FITC)标记的羊抗兔 IgG(IgG/FITC)、兔抗大鼠 NF- κ B 抑制蛋白(I- κ B α)抗体、辣根酶标记的羊抗兔 IgG(IgG/HRP)均购自北京中山生物技术有限公司;¹²⁵I-肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素-6(IL-6)放射免疫(放免)分析试剂盒均购自北京北免东亚生物技术研究所。

1.2 实验动物分组及 ALI 模型建立:雄性 SD 大鼠 112 只,5~7 周龄,体重 180~250 g,由江西医学院动物科学部提供。随机均分为 ALI 组和 GH 组,根据注射 LPS 与否及 LPS 致伤后观察时间的不同,又随机分为 0(即对照组)、0.5、1、2、4、6 和 24 h 7 个亚组,每个亚组 8 只。ALI 模型建立参考 Davidson 等^[2]的方法:经股静脉注射 5 mg/kg LPS(溶于无菌生理盐水,终浓度为 2 mg/ml),1 min 内注完;对照组则经股静脉注射等体积无菌生理盐水。观察无活动性出血后缝合皮肤,麻醉清醒后让其自由饮水和进食。GH 组动物分别于 LPS 注射前 24 h 和注射后即刻皮下注射 GH(用无菌生理盐水稀释成终浓度为 1 kU/L),每次 0.5 U/kg。ALI 组动物用等体积无菌生理盐水代替 GH,余处理同 GH 组。

1.3 标本采集:于相应时间点经动脉放血,无菌开胸取出肺脏用于各指标的测定。

1.3.1 肺泡隔中性粒细胞计数及肺泡隔面积密度(PASAD)测定:取各时间点大鼠肺组织行苏木素-伊红(HE)染色切片,PASAD 表示肺萎陷程度。每张切片随机计算 5 个测量框视野($\times 400$),取平均值作为最后的测定值。

1.3.2 TNF、IL-6 含量测定:用放免分析法,最后计算每克总蛋白肺匀浆液中 TNF 和 IL-6 含量。

1.3.3 肺组织 NF- κ B 表达与活化分析:取各大鼠肺组织石蜡切片,按试剂说明书用免疫荧光标记法标记肺组织中 NF- κ B 阳性细胞,兔抗大鼠 NF- κ B p65 一抗 1:10 稀释,室温孵育 2 h;荧光标记二抗的稀释度为 1:15,孵育条件为暗盒内 37℃ 孵育 30 min。洗片后在荧光显微镜下观察结果,每张切片计数 10 个高倍镜($\times 400$)视野下的 NF- κ B 荧光标记细胞数,求其平均值作为最后结果。

1.3.4 肺组织中 I- κ B α 含量测定用蛋白质免疫印迹(Western blot)法:按文献^[3]方法提取肺组织细胞胞浆蛋白,取含总蛋白为 30 μ g 的肺匀浆上清液按文献^[4]方法进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)并电转印至硝酸纤维素膜,然后进行免疫学检测。兔抗大鼠 I- κ B α 抗体稀释度为 1:100(体积分数为 5%的吐温-小牛血清白蛋白稀释),孵育条件为 37℃ 下与硝酸纤维素膜孵育 3 h;IgG/HRP 二抗稀释度为 1:500(5%吐温-小牛血清白蛋白稀释),孵育条件为 37℃ 下与硝酸纤维素膜孵育 1 h。显色后用凝胶成像分析系统(Vilber Lourmat, 法国 VL 公司)分析目的条带的吸光度(A)值,将生理盐水对照组 I- κ B α A 值定为标准值,其余各组 I- κ B α A 值与对照组比值为实验结果。

1.4 统计学处理:数据用 SPSS10.0 统计软件分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较用方差分析,组内两两比较用 q 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组大鼠 PASAD 和肺泡隔中性粒细胞计数(表 1):静脉注射 LPS 后 0.5 h, PASAD 即明显增大,肺泡隔中性粒细胞数进行性增多,6 h 均达峰值,24 h 均基本恢复正常。伤后 0.5、1、6 和 24 h 4 个时间点, GH 组大鼠 PASAD 明显大于 ALI 组;1、2、4 和 24 h 4 个时间点, GH 组大鼠肺泡隔中性粒细胞数明显较 ALI 组同时间点增多。

2.2 两组大鼠肺局部促炎细胞因子水平的比较(表 2):注射 LPS 后 0.5 h, 肺局部促炎因子 TNF 明显升高,1 h 达峰值,随后维持在高水平,6 h 后逐渐恢复。IL-6 水平于 1 h 开始明显升高,4 h 达峰值,随后逐渐恢复。LPS 注射后各时间点 TNF、IL-6 水平均明显高于 ALI 组。

2.3 两组大鼠肺组织 NF- κ B 表达与活化(表 3):注射 LPS 后 0.5 h, 大鼠肺组织 NF- κ B 阳性细胞数明显增多,4 h 达峰值,以后逐渐恢复;注射 LPS 后各时间点 GH 组大鼠肺组织中 NF- κ B 阳性细胞

基金项目:江西省卫生厅科技计划项目(0301048)

作者单位:330006 南昌,江西医学院第一附属医院 ICU(罗佛全);330006 南昌,江西医学院第二附属医院普通外科(傅华群)

作者简介:罗佛全(1973-),男(汉族),江西省抚州市人,医学博士,主治医师,讲师,研究方向为多器官功能障碍综合征,已发表论文 10 篇(E-mail:lfqjxmc@126.com)。

表 1 两组大鼠 PASAD 和肺泡隔中性粒细胞计数比较($\bar{x} \pm s, n=8$)Table 1 Comparison of PASAD and neutrophil infiltration in lungs of ALI rats between two groups($\bar{x} \pm s, n=8$)

指标	组别	0 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	24 h
PASAD (μm^{-1})	ALI 组	17.268±4.652	23.612±2.245 [*]	24.542±3.372 ^{**}	29.849±4.534 ^{***}	31.620±4.721 ^{***}	31.930±4.501 ^{***}	20.177±2.960
	GH 组	18.825±3.609	28.905±2.895 ^{**}	30.043±3.737 ^{***}	31.964±2.835 ^{***}	32.320±2.219 ^{***}	37.112±2.911 ^{***}	26.553±2.240 ^{***}
中性粒细胞数 (个/测量版)	ALI 组	3.500±1.930	12.170±5.780 ^{**}	17.500±6.570 ^{***}	19.500±5.470 ^{***}	27.170±8.840 ^{***}	34.830±9.390 ^{***}	4.500±1.380
	GH 组	3.250±1.750	17.000±1.790 ^{**}	27.500±6.190 ^{***}	31.500±5.990 ^{***}	37.170±5.150 ^{***}	39.330±4.230 ^{***}	9.830±3.540 ^{***}

注:与本组 0 h 比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与 ALI 组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 表 2 两组大鼠肺局部促炎细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s, n=8$)Table 2 Comparison of levels of pro-inflammatory cytokines in lungs between two groups($\bar{x} \pm s, n=8$) pg/g

指标	组别	0 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	24 h
TNF	ALI 组	1.227±0.087	1.689±0.106 ^{**}	1.793±0.084 ^{**}	1.602±0.225 ^{**}	1.615±0.117 ^{**}	1.611±0.099 ^{**}	1.411±0.143 ^{**}
	GH 组	1.296±0.165	1.769±0.070 ^{**}	1.805±0.115 ^{**}	1.763±0.064 ^{**}	1.682±0.072 ^{**}	1.672±0.114 ^{**}	1.497±0.162 ^{**}
IL-6	ALI 组	3.755±1.176	4.954±1.161	6.590±2.654 [*]	9.175±2.626 ^{**}	9.408±3.081 ^{**}	5.705±1.835	5.065±1.390
	GH 组	5.010±1.920	8.653±2.399 ^{**}	8.765±2.192 ^{**}	9.514±2.074 ^{**}	9.956±3.294 ^{**}	8.225±1.989 ^{**}	8.309±1.677 ^{**}

注:与本组 0 h 比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与 ALI 组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 表 3 两组大鼠肺组织 NF- κ B 表达与活化($\bar{x} \pm s, n=8$)Table 3 Comparison of the expression and activation of NF- κ B in lungs of ALI rats between two groups($\bar{x} \pm s, n=8$)

指标	组别	0 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	24 h
NF- κ B 阳性细胞数(个/HP)	ALI 组	31.500±11.030	71.750±11.080 ^{**}	90.750±14.310 ^{**}	107.750±14.320 ^{**}	111.750±16.320 ^{**}	76.250±15.180 ^{**}	59.170±19.780 [*]
	GH 组	50.380±7.110	93.100±22.830 ^{***}	113.500±13.230 ^{***}	133.380±21.470 ^{***}	139.250±9.440 ^{***}	157.640±30.540 ^{***}	92.200±12.760 ^{***}
I- κ B α 表达	ALI 组	1.000±0	0.850±0.116 [*]	0.630±0.152 [*]	0.608±0.112 [*]	0.557±0.119 [*]	0.566±0.141 [*]	0.714±0.200 [*]
	GH 组	0.916±0.115	0.707±0.216 [*]	0.604±0.113 [*]	0.565±0.113 [*]	0.531±0.166 [*]	0.422±0.078 [*]	0.557±0.115 [*]

注:与本组 0 h 比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与 ALI 组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

数均明显多于 ALI 组。肺匀浆液中 I- κ B α 含量则于 0.5 h 明显下降,4 h 达低谷,随后逐渐回升;注射 LPS 后各时间点 I- κ B α 含量均低于 ALI 组,其中 0.5、6 和 24 h 两组大鼠 I- κ B α 含量差异有显著性。

2.4 PASAD 与肺组织 NF- κ B 表达、活化程度的相关性分析: PASAD 与肺组织中 NF- κ B 阳性细胞数呈明显正相关($r=0.89, P<0.01$),与肺匀浆液中 I- κ B α 的含量呈明显负相关($r=-0.77, P<0.01$)。提示 LPS 致伤后肺萎陷、损伤的发生与肺组织中 NF- κ B 表达和活化增强有关。

2.5 促炎细胞因子 TNF、IL-6 与 NF- κ B 表达和活化程度的相关性分析: TNF 水平与 NF- κ B 阳性细胞数呈明显正相关($r=0.54, P<0.001$),与 I- κ B α 含量呈明显负相关($r=-0.42, P<0.01$)。IL-6 水平与 NF- κ B 阳性细胞数呈明显正相关($r=0.49, P<0.01$),与 I- κ B α 含量呈明显负相关($r=-0.40, P<0.01$)。提示 LPS 致伤后大鼠肺局部促炎细胞因子 TNF、IL-6 的过度合成和分泌与肺局部 NF- κ B 表达、活化增强有关。

2.6 肺泡隔中性粒细胞数与 NF- κ B 表达和活化程度的相关性分析: 肺泡隔中性粒细胞数与 NF- κ B 阳性细胞数呈明显正相关($r=0.69, P<0.01$),与 I- κ B α 含量呈明显负相关($r=-0.55, P<0.01$)。提

示 LPS 致伤后,肺内中性粒细胞的浸润与肺局部 NF- κ B 表达、活化增强有关。

3 讨论

近年研究表明, GH 除能促进蛋白质合成外,还能促进脂肪分解和增强人体应激反应^[5]。1999 年 Takala 等^[6]报道的两个大样本多中心、比较规范的临床研究结果表明,药剂量量的 GH 对危重患者并无益处,反而会加重危重患者入住重症监护治疗病房(ICU)时间、总住院日和机械通气时间,并导致病死率增加 20% 以上(39% 比 20%, 40% 比 18%)。作者认为,除慢性 GH 缺陷患者的补充性治疗外,应激状态尤其是危重患者不宜使用重组人 GH; GH 组患者的主要死因为感染和多器官功能衰竭(MOF),但其中的机制尚不清楚^[7]。

NF- κ B 是全身炎症反应综合征(SIRS)发生、发展中的重要转录因子, I- κ B α 是 NF- κ B 最重要的抑制蛋白之一。本研究中发现,静脉注射 LPS 后大鼠肺组织中 NF- κ B 阳性细胞明显增多,肺匀浆液中 I- κ B α 明显减少;肺局部中性粒细胞的浸润程度和促炎细胞因子 TNF、IL-6 水平均与 NF- κ B 的表达、活化程度呈正相关。提示静脉注射 LPS 可引起肺部过度炎症反应^[8],使 NF- κ B 表达、活化增强,引起肺局部中性粒细胞浸润,介导 TNF、IL-6

等促炎细胞因子的过度表达是内毒素血症引起肺部过度炎症反应的重要机制之一。

本实验研究结果显示,静脉注射 LPS 后大鼠 PASAD 明显增大,PASAD 与肺组织 NF- κ B 的表达、活化程度呈正相关。表明 LPS 引起的肺损伤导致了肺萎陷,其发生与肺局部 NF- κ B 表达、活化增强有关。已有资料证实,中性粒细胞过度激活并在肺组织中大量扣押和清除延迟,在 SIRS \rightarrow ALI \rightarrow 急性呼吸窘迫综合征(ARDS) \rightarrow 多器官功能障碍综合征(MODS) \rightarrow MOF 这条恶性发展途径中起重要作用^[9]。静脉注射 LPS 后肺局部中性粒细胞浸润可能与 LPS 入血后刺激肺局部 NF- κ B 表达、活化有关。研究证实,IL-6 和 IL-8 可促进中性粒细胞向肺内浸润并抑制中性粒细胞凋亡,从而延长其在肺内的滞留时间^[10]。另外,活化的 NF- κ B 可能有直接抑制中性粒细胞凋亡的作用^[11]。

GH 组大鼠致伤后,肺组织 NF- κ B 表达、活化程度较 ALI 组同时间点增强,肺泡隔中性粒细胞数较 ALI 组增多,肺局部促炎细胞因子 TNF、IL-6 水平较 ALI 组升高更明显,而反映肺损伤和肺萎陷程度的指标 PASAD 则较 ALI 组增大。表明 GH 可促进 LPS 诱导的肺组织 NF- κ B 表达与活化,从而加重 LPS 诱导的肺内中性粒细胞浸润,并促进其诱导的肺局部促炎细胞因子合成与释放,进而加剧内毒素血症诱导的 ALI。有文献报道表明,GH 或 GH 联合生长抑素治疗急性胰腺炎,可有效地降低血液 LPS 水平,减少 TNF- α 等炎性介质的产生,对急性胰腺炎早期并发的肺损伤有防治作用^[12,13]。本实验结果与文献报道不一致,可能与两种不同模型中内毒素血症的产生途径不同有关。急性胰腺炎时内毒素血症的产生主要是由肠道细菌和内毒素移位入血所致,急性胰腺炎早期应用 GH,可改善肠黏膜屏障功能,阻止或减轻肠道细菌或内毒素移位,降低血液内毒素水平,减少内毒素诱导的炎性介质产生^[13],从而达到防治肺损伤的目的。本实验中内毒素血症是直接静脉注射 LPS 所致,本实验结果还显示,在 LPS 已经进入血液的情况下,GH 对 LPS 诱导的肺局部炎性介质产生和释放不但没有抑制作用,反而有促进作用,导致肺局部抗炎/促炎严重失衡,从而加重 LPS 诱导的肺损伤。这进一步表明,LPS 入血后促进肺组织 NF- κ B 表达与活化,从而促进肺内中性粒细胞浸润和肺局部促炎因子过度产生可能是内毒素血症致 ALI 的重要机制之一。

综合本研究结果提示:NF- κ B 表达、活化在 LPS 诱导 ALI 的发病过程中有重要作用。应激反应阶段应用 GH 可加剧 LPS 诱导的 ALI,应引起临床医生的高度重视。应激反应阶段应用 GH 可促进肺局部 NF- κ B 表达与活化,从而加剧肺局部炎症反应,这可能是 GH 加剧内毒素性急性肺损伤的重要机制之一。

(致谢:真诚感谢江西医学院第一附属医院细胞中心刘明圭教授和胡庆宏副教授对本课题的大力帮助。)

参考文献:

- 1 Takala J, Roukonen E, Webster N R, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341: 785 - 792.
- 2 Davidson K G, Bersten A D, Barr H A, et al. Endotoxin induces respiratory failure and increases surfactant turnover and respiration independent of alveolecapillary injury in rats [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 1516 - 1525.
- 3 Aksoy M O, Xiu Xia, Borenstein M, et al. Effects of topical corticosteroids on inflammatory mediator-induced eicosanoid release by human airway epithelia cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 103: 1081 - 1091.
- 4 Ramsay P L, Smith C V, Geske R S, et al. Dexamethasone enhancement of hyperoxic lung inflammation in rats independent of adhesion molecule expression [J]. *Biochem Pharmacol*, 1998, 56: 259 - 268.
- 5 Huang Y, Wang S R, Yi C, et al. Effects of recombinant human growth hormone on rat septic shock with intraabdominal infection by *E. coli* [J]. *World Gastroenterol*, 2002, 8: 1134 - 1137.
- 6 Takala J, Roukonen E, Webster N R, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341: 785 - 792.
- 7 Ruokonena E, Takalab J. Dangers of growth hormone therapy in critically ill patients [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2002, 5: 199 - 209.
- 8 解立新, 刘又宁, 赵晓巍, 等. 肺保护性通气对肺内外源性急性呼吸窘迫综合征外周血和肺泡灌洗液中炎性介质影响的比较 [J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16: 262 - 266.
- 9 Nywana S, Natalia L, Nicole D, et al. Distinct role of the I- κ B kinase alpha and beta subunits in liberating nuclear factor B (NF- κ B) from kappa B and in phosphorylating the p65 unit of NF- κ B [J]. *J Biol Chem*, 2000, 277: 3863 - 3869.
- 10 Collins T, Read M A, Neish M Z, et al. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF- κ B and cytokine-inducible enhancers [J]. *FASEB J*, 1995, 9: 899 - 909.
- 11 Mercurio F, Manning A M. Multiple signals converting of NF- κ B [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 1999, 11: 226 - 231.
- 12 陈晓理, 黄兴兰, 吴浩, 等. 急性胰腺炎血中抗炎性细胞因子的变化和生长抑素的调节作用 [J]. *中国危重病急救医学*, 2001, 13: 223 - 225.
- 13 Wang X, Wang B, Wu J, et al. Beneficial effects of growth hormone on bacterial necrotizing pancreatitis in rats [J]. *Pancreas*, 2001, 23: 148 - 156.

(收稿日期: 2005-03-07 修回日期: 2005-07-22)

(本文编辑: 李银平)