

# 经中心静脉途径注入腺病毒转载的核转录因子- $\kappa$ B抑制因子基因治疗大鼠感染性急性肺损伤

张丽娜 艾宇航 龚华 戴新贵 彭莹 刘志勇 赵双平

**【摘要】** 目的 观察经中心静脉途径注入腺病毒转载的核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)抑制因子(I $\kappa$ B)基因对感染性急性肺损伤(ALI)的治疗作用。方法 按随机数字表法将30只SD大鼠分为假手术组、ALI模型组、I $\kappa$ B治疗组,每组10只。I $\kappa$ B治疗组经中心静脉注入滴度为 $1 \times 10^9$  pfu腺病毒转载的I $\kappa$ B基因1 ml,假手术组和模型组注入生理盐水1 ml;然后模型组和I $\kappa$ B治疗组经尾静脉注入脂多糖(LPS, 5 mg/kg)1 ml复制ALI模型,假手术组则注入生理盐水1 ml。观察7 d后大鼠的动脉血气分析,肺湿/干重(W/D)比值,血浆肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)含量,肺组织NF- $\kappa$ Bp65蛋白表达及光镜下肺组织病理改变,并计算肺损伤评分。结果 模型组死亡1只大鼠,其余大鼠均存活。3组间pH值、动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)比较无明显差异;动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)假手术组最高,模型组最低。模型组血浆TNF- $\alpha$  ( $\mu$ g/L)、IL-6 (ng/L)含量明显高于假手术组(TNF- $\alpha$ :  $5.20 \pm 1.09$  比  $3.01 \pm 0.46$ ; IL-6:  $540.28 \pm 100.78$  比  $214.45 \pm 61.37$ , 均  $P < 0.05$ ); I $\kappa$ B治疗组血浆TNF- $\alpha$ 和IL-6含量明显低于模型组(TNF- $\alpha$ :  $3.70 \pm 0.96$  比  $5.20 \pm 1.09$ ; IL-6:  $356.49 \pm 60.58$  比  $540.28 \pm 100.78$ , 均  $P < 0.05$ ),其中TNF- $\alpha$ 含量已恢复至假手术组水平。肺W/D比值:假手术组最低( $4.49 \pm 0.36$ ),模型组最高( $5.78 \pm 0.43$ ),I $\kappa$ B治疗组居中( $5.33 \pm 0.38$ );肺损伤评分(分):假手术组最低( $0.17 \pm 0.41$ ),模型组最高( $2.29 \pm 0.76$ ),I $\kappa$ B治疗组居中( $1.57 \pm 0.53$ );肺NF- $\kappa$ B免疫组化评分(分):假手术组最低( $1.00 \pm 0.89$ ),模型组最高( $9.43 \pm 1.13$ ),I $\kappa$ B治疗组居中( $4.00 \pm 1.15$ );上述指标3组间两两比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。结论 经中心静脉途径注入腺病毒转载的I $\kappa$ B基因,可降低ALI大鼠血中炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6含量,抑制NF- $\kappa$ B活化,减少肺水含量和肺泡塌陷以及肺实变,从而减轻肺损伤。

**【关键词】** 肺损伤,急性; 核转录因子- $\kappa$ B; 基因治疗; 核转录因子- $\kappa$ B抑制因子; 腺病毒

**The experiment study of treatment of infectious acute lung injury by intravenous administration of adenovirus borne inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B gene in rat** ZHANG Li-na, AI Yu-hang, GONG Hua, DAI Xin-gui, PENG Liu, LIU Zhi-yong, ZHAO Shuang-ping. Department of Intensive Care Unit, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hunan, China

Corresponding author: AI Yu-hang, Email: ayhicu1978@sina.com

**【Abstract】 Objective** To observe the effects of adenovirus borne I $\kappa$ B gene, an inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), infused via central vein, to treat infectious acute lung injury (ALI) in rats. **Methods** According to random number table method, 30 pathogen-free Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into three groups: sham group, ALI model group, I $\kappa$ B gene treatment group, with 10 rats in each group. The rats of I $\kappa$ B gene treatment group were infused 1 ml adenovirus borne I $\kappa$ B gene (titre:  $1 \times 10^9$  pfu), the rats of sham group and ALI model group were infused 1 ml normal saline through central vein. Subsequently, the rats of ALI model group and the I $\kappa$ B gene treatment group were given 1 ml lipopolysaccharide (LPS, 5 ml/kg) through tail vein to reproduce model of ALI. On the other hand, the rats of sham group were given 1 ml normal saline through tail vein. Blood gas analysis, the ratio of wet to dry weight (W/D) of lung, plasma contents of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6), and protein expression of NF- $\kappa$ Bp65 in lung tissue were determined, the pathobiological changes in lung tissue were microscopically observed and the stores of lung injury were calculated after 7 days. **Results** The rats in three groups survived, except 1 rat died in ALI model group. Blood pH and partial pressure of arterial carbon dioxide (PaCO<sub>2</sub>) showed no obviously differences among three groups. Partial pressure of arterial oxygen (PaO<sub>2</sub>) was highest in sham group and the lowest in ALI model group. The plasma content of TNF- $\alpha$  ( $\mu$ g/L) and IL-6 (ng/L) in ALI model group were obviously higher than those in sham group (TNF- $\alpha$ :  $5.20 \pm 1.09$  vs.  $3.01 \pm 0.46$ ; IL-6:  $540.28 \pm 100.78$  vs.  $214.45 \pm 61.37$ , both  $P < 0.05$ ). The plasma content of TNF- $\alpha$  and IL-6 in I $\kappa$ B gene treatment group were obviously lower than those in ALI model group (TNF- $\alpha$ :  $3.70 \pm 0.96$  vs.  $5.20 \pm 1.09$ , IL-6:  $356.49 \pm 60.58$  vs.  $540.28 \pm 100.78$ , both  $P < 0.05$ ), and TNF- $\alpha$  content had restored to the level observed in sham group. The ratio of W/D of lung was lowest in sham group ( $4.49 \pm 0.36$ ) and highest in ALI model group ( $5.78 \pm 0.43$ ), and that of I $\kappa$ B gene treatment group ( $5.33 \pm 0.38$ ) was lower than that of ALI group. The score of lung injury was lowest in sham group ( $0.17 \pm 0.41$ ) and highest in ALI model group ( $2.29 \pm 0.76$ ), and that of I $\kappa$ B gene treatment group ( $1.57 \pm 0.53$ ) was lower than that of ALI group. The scale of NF- $\kappa$ Bp65 immunohistochemistry was lowest in sham group ( $1.00 \pm 0.89$ ) and highest in ALI model group ( $9.43 \pm 1.13$ ), and that of I $\kappa$ B gene treatment group ( $4.00 \pm 1.15$ )

万方数据

was lower than the latter. The differences of all the above parameters in three groups were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Increased expression of I $\kappa$ B gene by an infusion of adenovirus borne I $\kappa$ B gene through central vein can lower the levels of pro-inflammatory factors, such as TNF- $\alpha$  and IL-6, restrain the NF- $\kappa$ B activation, reduce lung water, alleviate alveolar collapse and lung consolidation in ALI in rats, thus lung injury is ameliorated.

**【Key words】** Acute lung injury; Nuclear factor- $\kappa$ B; Gene therapy; Inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B; Adenoviruses

已知炎性细胞及其分泌的细胞因子和炎症介质构成了急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)炎症反应和免疫调节的“细胞网络”及“细胞因子网络”,它们通过不同的信号转导途径,调控着机体的免疫反应,核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)及其抑制因子(I $\kappa$ B)信号转导通路是其中的重要调控途径之一。ALI时NF- $\kappa$ B过度激活,进一步调控炎症介质和某些炎性相关酶类的过度或持续表达,使大量的炎性细胞积聚于炎症部位,从而导致持续或放大的炎症反应<sup>[1-2]</sup>。在本课题组前期研究中已经证实经中心静脉导入外援基因可在大鼠肺、肝、肾等组织中高度表达<sup>[3]</sup>,本实验中观察I $\kappa$ B通过腺病毒载体经中心静脉途径导入体内对感染性ALI的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物及主要药品和试剂:**健康清洁级成年SD大鼠30只,雌雄不拘,体重100~120g,由中南大学动物学部提供,动物合格证号:SCXK(湘)2006-0002。大肠杆菌脂多糖(LPS, E. Coil O55:B5)为美国Sigma公司产品;过氧化物酶标记的链霉卵白素(SP)免疫组化试剂盒购自北京中山生物技术有限公司;兔抗鼠单克隆NF- $\kappa$ B抗体为美国Santa Cruz公司产品;肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)放射免疫试剂盒购自解放军总医院科技开发中心;5-溴-4-氯-3-吡啶- $\beta$ -D-半乳糖苷(X-gal)购自上海瑞真生物技术有限公司。腺病毒转染的I $\kappa$ B基因及腺病毒转染的Laz基因由奥地利Innsbruck大学医学院惠赠。其他试剂为国产分析纯。

**1.2 动物模型复制及分组:**按随机数字表法将大鼠分为假手术组、ALI模型组、腺病毒转染I $\kappa$ B治疗组,每组10只。腹腔注射水合氯醛麻醉大鼠,颈部备皮消毒,分离右侧颈内静脉,用自制的穿刺针穿刺颈内静脉并置管;假手术组和模型组缓慢注入生理盐水1ml, I $\kappa$ B治疗组注入滴度为 $1 \times 10^9$  pfu(空斑形成单位)的腺病毒转染I $\kappa$ B基因1ml,3组均以恒速

缓慢30min内注射完毕,观察如无出血则逐层缝合伤口并局部消毒。上述操作完毕后假手术组经尾静脉注入生理盐水1ml,模型组和I $\kappa$ B治疗组经尾静脉注入5mg/kg LPS 1ml复制感染性ALI模型。术后单笼饲养大鼠,自由饮水和进食。实验过程中动物处置方法符合动物伦理学标准。

## 1.3 检测指标及方法

**1.3.1 动物存活情况和标本留取:**尾静脉注射生理盐水或LPS后7d观察动物死亡情况,并记录死亡时间。7d后存活大鼠予以水合氯醛腹腔注射麻醉,开腹并暴露分离腹主动脉,经腹主动脉抽取血标本,立即行血气分析,并离心后留取血浆-70℃冻存备用。同时放血处死动物,开胸取出完整肺脏,分离左肺,用吸水纸吸出肺表面血液后称湿重(W),再置入80℃烘箱中烘干48h后称干重(D),计算W/D比值;分离右下肺置10%中性甲醛溶液中固定待检。

**1.3.2 肺组织病理观察:**将肺组织切片行苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察肺组织病理变化。肺损伤轻重程度评分方法<sup>[4]</sup>:0分为无白细胞浸润,间质无水肿,无实质和透明膜形成;1分为肺泡轻度充血和白细胞浸润,间质轻度水肿,无透明膜形成;2分为肺泡中度充血,肺泡内有较多白细胞和红细胞浸润,间质明显水肿,轻度实变;3分为肺泡严重充血,大量白细胞浸润致肺实变或透明膜形成。

**1.3.3 TNF- $\alpha$ 、IL-6检测:**血浆TNF- $\alpha$ 、IL-6按放射免疫试剂盒说明书操作步骤测定。

**1.3.4 NF- $\kappa$ Bp65检测:**肺组织NF- $\kappa$ Bp65蛋白表达检测按SP免疫组化试剂盒说明书步骤操作。

**1.3.5 免疫组化染色结果判断:**NF- $\kappa$ B免疫组化染色以细胞核内出现棕黄色颗粒为阳性表达,结果采用双盲法参照文献<sup>[5]</sup>评分方法,结合阳性细胞百分比及阳性细胞染色强弱两方面计算NF- $\kappa$ B免疫组化染色评分:①阳性细胞百分比:无阳性细胞为0分,阳性细胞占1%~10%为1分,占11%~50%为2分,占51%~80%为3分,占81%~100%为4分;②阳性细胞染色强弱:阴性为0分,弱阳性为1分,中度阳性为2分,强阳性为3分。两项评分乘

积即为该例病变的免疫组化评分。如在一例病变中存在多个不同评分的视野,则取最大值和最小值的平均值作为免疫组化评分。

**1.4 统计学方法:**采用 SPSS 10.0 统计软件,所有数据进行正态性检验和方差齐性检验。以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析、SNK-*q* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

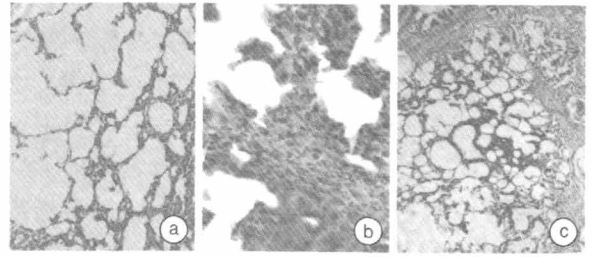
**2.1 一般资料:**3 组大鼠在尾静脉注药后 7 d,除模型组在注入 LPS 6 h 后死亡 1 只外,其余大鼠均存活。3 组大鼠的体重及存活只数比较无差异。

**2.2 动脉血气分析(表 1):**3 组大鼠动脉血 pH 值、动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ );动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)以假手术组最高,模型组最低,3 组间两两比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。

**2.3 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量(表 1):**模型组血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量显著高于假手术组(均  $P < 0.05$ );I $\kappa$ B 治疗组血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量显著低于模型组(均  $P < 0.05$ ),且 TNF- $\alpha$  含量恢复至假手术组水平。

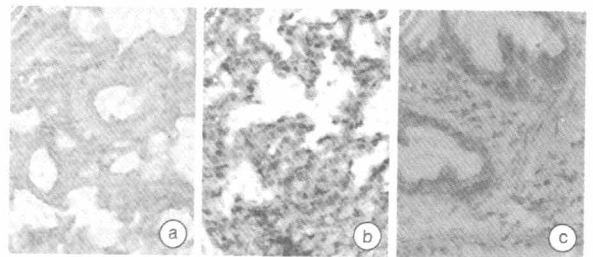
**2.4 肺 W/D 比值(表 1):**模型组和 I $\kappa$ B 治疗组肺 W/D 比值显著高于假手术组(均  $P < 0.05$ );I $\kappa$ B 治疗组肺 W/D 比值显著低于模型组( $P < 0.05$ )。

**2.5 肺组织形态学观察及肺损伤评分(图 1;表 1):**肉眼观察假手术组肺组织无明显损伤,模型组和 I $\kappa$ B 治疗组肺组织呈暗红色,见弥漫性充血、水肿。光镜下观察假手术组肺组织无明显损伤或损伤轻微,肺泡结构清晰、完整,肺泡壁无水肿,有少量白细胞浸润;模型组损伤最重,可见弥漫性充血、水肿伴有片状出血坏死灶,肺间质、肺泡水肿,大部分肺泡萎陷、肺实变,肺泡腔内可见红细胞、多形核白细胞、坏死细胞碎片;I $\kappa$ B 治疗组肺组织损伤程度较模型组有所减轻,肺间质中度水肿,白细胞浸润及实变现象均较模型组轻。3 组肺损伤评分结果显示,假手术组评分最低,模型组最高,3 组间两两比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。



**图 1** 光镜下观察各组大鼠肺组织病理改变 假手术组(a)肺泡结构清晰、完整,肺泡壁无水肿,有少量白细胞浸润;模型组(b)可见弥漫性充血、水肿伴片状出血坏死灶,肺间质、肺泡水肿,大部分肺泡萎陷,肺实变,肺泡腔内可见红细胞、多形核白细胞、坏死细胞碎片;核转录因子- $\kappa$ B 抑制因子治疗组(c)肺间质中度水肿,白细胞浸润及实变现象较模型组(b)轻 HE  $\times 100$

**2.6 肺组织 NF- $\kappa$ Bp65 蛋白表达(图 2;表 1):**假手术组肺组织 NF- $\kappa$ Bp65 阳性细胞表达多分布于肺泡巨噬细胞、中性粒细胞和血管内皮细胞,胞质阳性;模型组 NF- $\kappa$ Bp65 阳性细胞主要以细胞核为主,染色重,胞质也有少量染色,但染色程度较正常组织浅;I $\kappa$ B 治疗组 NF- $\kappa$ Bp65 阳性细胞分布于胞质和胞核,胞核内阳性细胞较模型组明显减少。NF- $\kappa$ B 免疫组化评分显示,假手术组最低,模型组评分最高,3 组间两两比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。



**图 2** 光镜下观察各组大鼠肺组织核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)p65 表达 假手术组(a)肺组织内 NF- $\kappa$ Bp65 阳性细胞表达多分布于肺泡巨噬细胞、中性粒细胞和血管内皮细胞,胞质阳性;模型组(b)肺组织 NF- $\kappa$ Bp65 阳性细胞主要以细胞核为主,染色重,胞质也有少量染色,但染色程度较正常组织浅;NF- $\kappa$ B 抑制因子治疗组(c)NF- $\kappa$ Bp65 阳性细胞在胞核和胞质内均存在,胞核内阳性细胞较模型组(b)明显减少 免疫组化  $\times 400$

**表 1** I $\kappa$ B 治疗对急性肺损伤大鼠血气分析、细胞因子、肺损伤的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数	pH 值	PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L)	IL-6 (ng/L)	肺 W/D 比值	肺损伤 评分(分)	NF- $\kappa$ B 免疫 组化评分(分)
假手术组	10	7.32 $\pm$ 0.03	45.82 $\pm$ 6.19	125.83 $\pm$ 17.98	3.01 $\pm$ 0.46	214.45 $\pm$ 61.37	4.49 $\pm$ 0.36	0.17 $\pm$ 0.41	1.00 $\pm$ 0.89
模型组	9	7.32 $\pm$ 0.06	38.86 $\pm$ 8.60	80.87 $\pm$ 4.47 <sup>a</sup>	5.20 $\pm$ 1.09 <sup>b</sup>	540.28 $\pm$ 100.78 <sup>b</sup>	5.78 $\pm$ 0.43 <sup>b</sup>	2.29 $\pm$ 0.76 <sup>b</sup>	9.43 $\pm$ 1.13 <sup>b</sup>
I $\kappa$ B 治疗组	10	7.33 $\pm$ 0.04	41.13 $\pm$ 5.32	96.27 $\pm$ 12.72 <sup>ad</sup>	3.70 $\pm$ 0.96 <sup>c</sup>	356.49 $\pm$ 60.58 <sup>bc</sup>	5.33 $\pm$ 0.38 <sup>bc</sup>	1.57 $\pm$ 0.53 <sup>bc</sup>	4.00 $\pm$ 1.15 <sup>bc</sup>

注:I $\kappa$ B:核转录因子- $\kappa$ B 抑制因子,PaCO<sub>2</sub>:动脉血二氧化碳分压,PaO<sub>2</sub>:动脉血氧分压,TNF- $\alpha$ :肿瘤坏死因子- $\alpha$ ,IL-6:白细胞介素-6,W/D:湿/干重,NF- $\kappa$ B:核转录因子- $\kappa$ B;与假手术组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$ ;1 mm Hg=0.133 kPa 万方数据

### 3 讨论

全身炎症反应综合征(SIRS)累及肺脏后首先表现为ALI,失控加重而成为ARDS。在病理生理学意义上,肺损伤程度是反映SIRS发生发展的理想窗口。在临床上,严重感染是导致患者SIRS发生、失控的常见原因。LPS通常用于静脉注射致伤复制小动物感染性ALI模型<sup>[6]</sup>。本研究中给大鼠静脉注射LPS 5 mg/kg可以成功复制ALI模型。

NF-κB是一种多功能核转录因子,具有广泛的生物学活性,近年来发现,NF-κB能与调控免疫应答、炎症反应、细胞分化和生长、细胞黏附和细胞凋亡所必需的许多细胞因子、黏附因子等基因启动子或增强子部位的κB位点发生特异性结合,启动和调节这些基因的转录,在机体免疫应答、炎症反应和细胞的生长发育等方面发挥重要的作用<sup>[7-8]</sup>。各种创伤、毒性物质、休克等诱因都能激活肺巨噬细胞或肺组织中NF-κB,从而引起前炎症介质释放增高,肺泡内中性粒细胞浸润,导致肺损伤。NF-κB调控这些炎症介质和细胞因子,因而NF-κB能在上游调控ALI/ARDS的炎症反应,而成为炎症调节的枢纽和关键。研究证实,在ARDS患者肺泡灌洗液中,肺泡巨噬细胞内NF-κB活性增加,这与其他危重患者肺泡巨噬细胞中NF-κB激活程度有明显差异<sup>[9]</sup>。另有研究表明,细胞核中NF-κB的增加,与ALI患者的临床表现有关<sup>[10]</sup>,可能是因为NF-κB进入核内,引起各种炎症介质和细胞因子的释放。可见,NF-κB在ARDS的发生发展中有着重要的作用。

本实验结果显示,尾静脉注射LPS后大鼠血浆TNF-α、IL-6均明显升高;NF-κB表达以细胞核为主,胞质中也有少量着色,但染色较假手术组弱;而在假手术组中NF-κB表达于胞质中,说明炎症发生后,NF-κB活化,从胞质转移到细胞核,可以推测LPS通过NF-κB途径放大机体炎症反应,最后导致ALI的发生。因此,通过阻断NF-κB激活的信号转导途径以达到阻断其所调控的炎症因子的合成,从而改善病情及预后,成为治疗ALI新的方向。

正常情况下,NF-κB二聚体与特定的抑制蛋白(IκB)耦联,以无活性的形式存在于胞质内。当细胞收到胞外信号刺激时,IκB发生磷酸化并与NF-κB二聚体解离,游离的NF-κB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κB位点发生特异性结合,从而调节靶基因的转录。因此,通过基因手段增加IκB基因表达,抑制NF-κB活化,成为治疗ALI的新方向。本实验即以腺病毒

转载的IκB基因导入体内,以增加野生型IκB的表达,发现其可显著抑制肺损伤后引起的肺组织W/D比值提高,减少肺水含量,改善PaO<sub>2</sub>,减少肺内炎性细胞聚集,减少肺泡塌陷及肺实变,可有效降低血浆TNF-α、IL-6含量,明显抑制NF-κB活化(核移位),这与Griesenbach等<sup>[11]</sup>运用腺病毒携带IκB基因转染呼吸道上皮细胞,使之过表达IκB后,在TNF-α刺激下,呼吸道上皮细胞的IL-8分泌显著减少,进而控制肺部炎症的发生,治疗ALI的结果相一致。由此我们认为,通过中心静脉途径注入腺病毒转载的IκB基因,直接增加了体内IκB的表达,抑制了NF-κB的活化,阻断其所调控的炎症因子的合成,从而消除炎性细胞在肺内的大量聚集,最终达到阻断炎症反应的恶性循环,成为治疗ALI新的方向。

### 参考文献

- [1] Nydam TL, Moore EE, Mcintyre RC Jr, et al. Hypertonic saline attenuates TNF-alpha-induced NF-kappa B activation in pulmonary epithelial cells. *Shock*, 2009, 31:466-472.
- [2] 官蓓蕾, 张永, 许启霞, 等. 重症肺炎患者核转录因子-κB DNA结合活性变化及血必净注射液的干预作用. *中国危重病急救医学*, 2010, 22:543-545.
- [3] 艾宇航, 张丽娜, 龚华, 等. 经鼠中心静脉途径注射重组腺病毒的基因转染效率及靶向性. *中南大学学报(医学版)*, 2005, 30:653-656.
- [4] Sun D, Zhou M, Ma D, et al. Protective effect of interleukin-1 receptor antagonist on oleic acid induced lung injury. *Clin Med J(Engl)*, 1996, 109:522-526.
- [5] Soslow RA, Dannenberg AJ, Rush D, et al. COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors. *Cancer*, 2000, 87:2637-2645.
- [6] 樊毫军, 刘书盈, 张健鹏, 等. 静脉注射内毒素致大鼠急性肺损伤模型的病理生理学指标评价. *中国危重病急救医学*, 2006, 18:485-487.
- [7] 王进, 杨光田, 乔礼芬, 等. 醒脑静注射液对内毒素诱导大鼠肺损伤肺泡巨噬细胞核转录因子-κB激活和细胞因子产生的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15:212-215.
- [8] Taylor CT, Cummins EP. The role of NF-kappa B in hypoxia-induced gene expression. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1177:178-184.
- [9] Jarrar D, Kuebler JF, RueLW, et al. Alveolar macrophage activation after trauma hemorrhage and sepsis is dependent on NF-kappa B and MAPK/ERK mechanisms. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, 283:L799-805.
- [10] Yang KY, Arcaroli JJ, AbrahamE, et al. Early alterations in neutrophil activation are associated with outcome in acute lung injury. *Am J Respir Cirt Care Med*, 2003, 167:1567-1574.
- [11] Griesenbach U, Scheid P, Hillery E, et al. Anti-inflammatory gene therapy directed at airway epithelium. *Gene Ther*, 2000, 7:306-313.

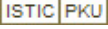
(收稿日期:2010-07-22)

(本文编辑:李银平)

# 经中心静脉途径注入腺病毒转载的核转录因子- $\kappa$ B抑制因子基因治疗 大鼠感染性急性肺损伤

作者: [张丽娜](#), [艾宇航](#), [龚华](#), [戴新贵](#), [彭臻](#), [刘志勇](#), [赵双平](#), [ZHANG Li-na](#), [AI Yu-hang](#), [GONG Hua](#), [DAI Xin-gui](#), [PENG Liu](#), [LIU Zhi-yong](#), [ZHAO Shuang-ping](#)

作者单位: [中南大学湘雅医院ICU, 湖南长沙, 410008](#)

刊名: [中国危重病急救医学](#) 

英文刊名: [Chinese Critical Care Medicine](#)

年, 卷(期): 2011, 23(9)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zgwzbjyxx201109011.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyxx201109011.aspx)