

大承气汤通过线粒体途径减轻多器官功能障碍综合征大鼠小肠平滑肌的损伤

罗鹏 谢明征 齐清会

【摘要】 目的 通过检测大鼠小肠平滑肌线粒体凋亡信号通路 Bcl-2、Bax 以及核转录因子 κ B (NF- κ B) 的蛋白表达,探讨大承气汤促进多器官功能障碍综合征 (MODS) 胃肠动力恢复的机制。**方法** 健康成年 Wistar 大鼠 100 只,按随机数字表法分为对照组 (20 只)、模型组 (40 只) 和大承气汤组 (40 只)。经腹腔注射 1 mL 大肠杆菌混悬液 (8×10^8 cfu/mL) 制备细菌性腹膜炎致 MODS 大鼠模型,对照组则腹腔注射 1 mL 生理盐水;大承气汤组于制模前 2 d 灌胃大承气汤,每次 10 mL/kg,每日 2 次。各组于制模 24 h 后脱颈活杀大鼠取上段小肠,采用免疫组化法检测小肠平滑肌 Bcl-2、Bax 和 NF- κ B 的蛋白表达。**结果** 对照组可见小肠平滑肌有大量分布均匀的 Bcl-2 蛋白表达及少量分布均匀的 Bax、NF- κ B 蛋白表达。与对照组比较,模型组小肠平滑肌 Bcl-2 蛋白表达分布稀疏,呈散块状区域表达, Bcl-2 蛋白表达明显减少 (积分 A 值: 7115.3 ± 1797.2 比 22085.5 ± 4892.2 , $P < 0.05$),以环层肌中尤为明显; Bax、NF- κ B 蛋白分布密集,表达均明显升高 [Bax (积分 A 值): 33802.6 ± 5778.0 比 7984.4 ± 1804.5 , NF- κ B (积分 A 值): 2465.9 ± 664.8 比 1572.6 ± 256.0 , 均 $P < 0.05$],尤以环行肌中升高明显。与模型组比较,大承气汤组大鼠小肠平滑肌中 Bcl-2 蛋白表达明显升高 (积分 A 值: 12458.6 ± 2491.1 比 7115.3 ± 1797.2 , $P < 0.05$), Bax、NF- κ B 蛋白表达明显减少 [Bax (积分 A 值): 12529.2 ± 2018.5 比 33802.6 ± 5778.0 , NF- κ B (积分 A 值): 1843.1 ± 373.6 比 2465.9 ± 664.8 , 均 $P < 0.05$],以环行肌中尤为显著。**结论** 大承气汤可能通过增加线粒体外膜 Bcl-2 表达,抑制 Bax 向线粒体膜移位,从而减轻 MODS 大鼠小肠平滑肌线粒体的损伤,促进胃肠动力的恢复。

【关键词】 多器官功能障碍综合征; 大承气汤; 平滑肌; 线粒体; 胃肠动力

Mitigation of the damage of intestinal smooth muscle of rats with multiple organ dysfunction syndrome by Dachengqi decoction through mitochondrial pathway Luo Peng, Xie Mingzheng, Qi Qinghui. Department of Acute Abdomen Surgery, First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning, China
Corresponding author: Qi Qinghui, Email: qiqh@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To discuss the mechanism of promotion of gastrointestinal motility during multiple organ dysfunction syndrome (MODS) by Dachengqi decoction, by examining the expression of Bcl-2, Bax of mitochondrial pathway, and nuclear factor- κ B (NF- κ B) in smooth muscle of the small intestinal in rats. **Methods** According to the random number table, 100 healthy adult Wistar rats were divided into three groups: control group with 20 rats, model group with 40 rats, and Dachengqi decoction group with 40 rats. Rat model of MODS was reproduced by bacterial peritonitis induced by an injection of 1 mL *Escherichia coli* suspension (8×10^8 cfu/mL) into peritoneal cavity. The rats in control group were given 1 mL normal saline intraperitoneally. The rats in Dachengqi decoction group were given 10 mL/kg Dachengqi decoction by gavage, twice a day, before inoculation of the bacterial suspension. Twenty-four hours after modelling, rats in all groups were sacrificed by cervical vertebra luxation, and the upper small intestine was harvested to detect the protein expressions of Bcl-2, Bax, and NF- κ B in smooth muscle tissue using immunohistochemical staining. **Results** In the control group, a large amount of Bcl-2 protein was expressed and it was distributed uniformly in small intestinal smooth muscle. On the other hand, a small amount of Bax and NF- κ B protein was expressed, and they were also distributed uniformly. Compared with the control group, Bcl-2 protein was distributed only sparsely, and it was scattered in intestinal smooth muscle in blocks in the model group. The expression of Bcl-2 protein was obviously down-regulated [integral optical density (A) value: 7115.3 ± 1797.2 vs. 22085.5 ± 4892.2 , $P < 0.05$], and this phenomenon was more prominent in circular muscle layer. Bax and NF- κ B were densely distributed, and their expressions were upgraded obviously [Bax (A value): 33802.6 ± 5778.0 vs. 7984.4 ± 1804.5 , NF- κ B

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.02.006

基金项目:国家自然科学基金 (81273920)

作者单位: 116011 辽宁大连,大连医科大学附属第一医院腹部急症外科

通讯作者:齐清会, Email: qiqh@medmail.com.cn

(*A* value): $2\,465.9 \pm 664.8$ vs. $1\,572.6 \pm 256.0$, both $P < 0.05$]. This phenomenon was more outstanding in circular muscle layer. Compared with that of the model group, the expression of Bcl-2 protein was stronger obviously in intestinal smooth muscle in Dachengqi decoction group (*A* value: $12\,458.6 \pm 2\,491.1$ vs. $7\,115.3 \pm 1\,797.2$, $P < 0.05$). The expressions of Bax and NF- κ B were down-regulated obviously [Bax (*A* value): $12\,529.2 \pm 2\,018.5$ vs. $33\,802.6 \pm 5\,778.0$, NF- κ B (*A* value): $1\,843.1 \pm 373.6$ vs. $2\,465.9 \pm 664.8$, both $P < 0.05$], and the change was more obvious in circular muscle layer. **Conclusions** Dachengqi decoction may promote recovery of gastrointestinal motility through an increase of Bcl-2 expression in nuclear membrane, thus preventing translocation of Bax to mitochondrion, thereby reduces mitochondrial damage in MODS.

【Key words】 Multiple organ dysfunction syndrome; Dachengqi decoction; Smooth muscle; Mitochondrion; Gastrointestinal motility

多器官功能障碍综合征 (MODS) 是腹部外科患者死亡的重要原因之一。目前研究认为,胃肠道在 MODS 的发生中具有重要作用^[1-3]。胃肠动力下降可导致肠道细菌滋生、黏膜屏障受损、菌群移位,经由门静脉发生脓毒症和内毒素血症,最终导致 MODS^[4-6]。胃肠道运动功能是评价重症患者预后的重要指标之一^[7-9]。早期干预、及时保护和恢复胃肠运动功能可有效防止 MODS 的发生发展^[10]。线粒体是胃肠平滑肌细胞的“产能工厂”。Bax/Bcl-2 比值升高会增加线粒体膜通透性,释放蛋白酶诱导平滑肌细胞凋亡,破坏胃肠慢波的传递;同时线粒体功能受损亦导致胃肠平滑肌细胞供能不足,收缩性下降。核转录因子 κ B (NF- κ B) 是一种转录调控因子,可以进入细胞核调控促凋亡基因的表达。

大承气汤是中医通里攻下的代表方剂,具有行气导滞、攻里泻下、活血化瘀、软坚散结的作用,在胃肠动力障碍性疾病治疗中有确切的疗效^[11-14]。本实验以细菌性腹膜炎致 MODS 大鼠模型为研究对象,运用免疫组化法检测大承气汤对大鼠小肠平滑肌线粒体途径 Bcl-2、Bax 以及 NF- κ B 表达的影响,探讨大承气汤保护 MODS 胃肠动力障碍的机制。

1 材料和方法

1.1 主要试剂和药品:小鼠抗大鼠 Bcl-2 抗体、小鼠抗大鼠 Bax、小鼠抗大鼠 NF- κ B 均购自美国 Santa Cruz 公司;即用型二步法检测试剂盒购自美国 Golden Bridge International 公司。大肠杆菌由大连医科大学附属第一医院检验科提供。中药大承气颗粒冲剂由天津南开医院药厂提供(成分:大黄 12 g、芒硝 6 g、厚朴 9 g、枳实 9 g、生药 1 g/mL)。

1.2 实验动物及分组:100 只健康成年 Wistar 大鼠,雌雄各半,体质量 200~250 g,由大连医科大学动物实验中心提供[动物合格证号:SCXK(辽)2008-0002]。按随机数字表法将大鼠分为对照组 20 只、模型组 40 只、大承气汤组 40 只。

1.3 细菌性腹膜炎致 MODS 大鼠模型制备及大承气汤治疗方法:按文献[15]方法,经腹腔注射大肠杆菌 8×10^8 cfu/mL 的混悬液 1 mL,建立细菌性腹膜炎致 MODS 大鼠模型;对照组则腹腔注射 1 mL 生理盐水。大承气汤组于制模 2 d 前开始灌服大承气汤,每次 10 mL/kg,每日 2 次。

本实验动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.4 检测指标及方法

1.4.1 石蜡组织切片制备:制模 24 h 后脱颈处死大鼠,上段小肠清除内容物后用生理盐水漂洗,于 4 ℃ 的 4% 多聚甲醛溶液中固定过夜,依次梯度乙醇脱水、二甲苯透明、浸蜡、切片(片厚 5 μ m),于多聚赖氨酸包被的载玻片上 60 ℃ 过夜。

1.4.2 免疫组化检测小肠平滑肌组织 Bcl-2、Bax 和 NF- κ B 蛋白表达:按超敏即用型二步法检测试剂盒说明书进行。小肠肌层组织切片常规脱蜡、水化,3% H_2O_2 去离子水孵育 10 min;抗原修复液孵育 15 min;一抗 4 ℃ 孵育过夜;滴加聚合物辅助剂,37 ℃ 孵育 20 min;滴加辣根过氧化物酶标记抗山羊 IgG 多聚体,37 ℃ 孵育 20 min;3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色后苏木素复染;常规脱水、透明、封片。以磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照,已知阳性切片作为阳性对照。采用 Image-Pro Plus 6.0 软件分析图像,检测小肠肌层阳性表达区域的积分吸光度(*A*)值。

1.5 数据处理:采用 SPSS 13.0 软件对数据进行统计学处理,计量数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小肠平滑肌 Bcl-2 表达(表 1;图 1):对照组小肠平滑肌中可见大量 Bcl-2 表达,分布均匀。模型组小肠平滑肌细胞中 Bcl-2 分布稀疏,呈散块状区域表达;Bcl-2 表达较对照组明显减少($P < 0.05$),以环层肌中减少尤为明显。大承气汤组小肠平滑肌

中 Bcl-2 表达较模型组明显升高 ($P<0.05$), 以环行肌中表达更为显著, 且分布较为密集。

表 1 大承气汤对细菌性腹膜炎致多器官功能障碍综合征大鼠小肠平滑肌 Bcl-2、Bax 和 NF- κ B 表达的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数 (只)	Bcl-2 蛋白 (积分 A 值)	Bax 蛋白 (积分 A 值)	NF- κ B 蛋白 (积分 A 值)
对照组	20	22 085.5 $\pm$ 4 892.2	7 984.4 $\pm$ 1 804.5	1 572.6 $\pm$ 256.0
模型组	40	7 115.3 $\pm$ 1 797.2 ^a	33 802.6 $\pm$ 5 778.0 ^a	2 465.9 $\pm$ 664.8 ^a
大承气汤组	40	12 458.6 $\pm$ 2 491.1 ^b	12 529.2 $\pm$ 2 018.5 ^b	1 843.1 $\pm$ 373.6 ^b

注: NF- κ B 为核转录因子- κ B; 与对照组比较, ^a $P<0.05$; 与模型组比较, ^b $P<0.05$

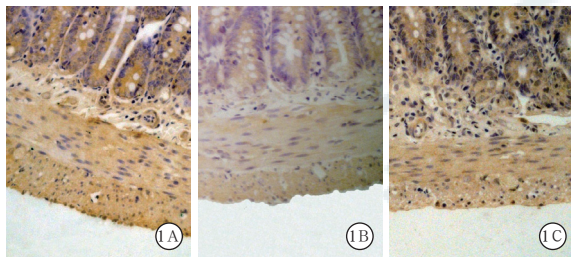


图 1 光镜下观察各组大鼠小肠平滑肌 Bcl-2 蛋白表达 对照组 (A) 可见大量分布均匀的 Bcl-2 蛋白表达; 细菌性腹膜炎致多器官功能障碍综合征 (MODS) 模型组 (B) Bcl-2 蛋白分布稀疏, 呈散块状区域表达, Bcl-2 蛋白表达减少, 以环层肌尤为明显; 大承气汤组 (C) Bcl-2 蛋白表达明显增强, 以环行肌更为显著, 且分布较为密集 免疫组化 高倍放大

2.2 小肠平滑肌 Bax 表达 (表 1; 图 2): 对照组小肠平滑肌中可见少量 Bax 表达, 分布均匀。模型组小肠平滑肌中 Bax 表达较对照组明显升高 ($P<0.05$), 呈密集分布, 以环行肌中表达升高的程度更为明显。大承气汤组小肠肌层中的 Bax 表达较模型组明显降低 ($P<0.05$), 以环行肌中尤为显著。

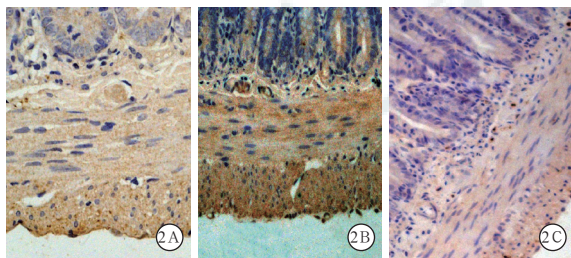


图 2 光镜下观察各组大鼠小肠平滑肌 Bax 蛋白表达 对照组 (A) 可见少量 Bax 蛋白表达, 分布均匀; 细菌性腹膜炎致多器官功能障碍综合征 (MODS) 模型组 (B) Bax 蛋白表达明显增多, 呈密集分布, 以环行肌中增多更为明显; 大承气汤组 (C) Bax 蛋白表达较模型组明显减少, 以环行肌中尤为显著 免疫组化 高倍放大

2.3 小肠平滑肌 NF- κ B 表达 (表 1; 图 3): 对照组小肠肌层中见少量 NF- κ B 表达, 分布均匀。模型组小肠肌层中 NF- κ B 表达较对照组明显升高 ($P<$

0.05), 分布密集, 以环行肌中表达升高程度尤为明显。大承气汤组小肠肌层中的 NF- κ B 表达较模型组明显降低 ($P<0.05$), 以环行肌中尤为显著。

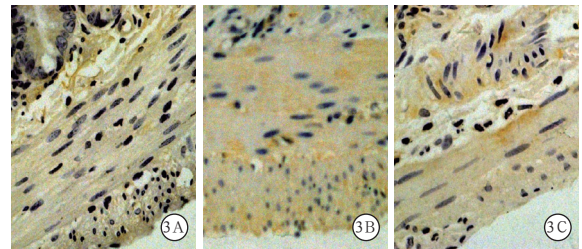


图 3 光镜下观察各组大鼠小肠平滑肌核转录因子- κ B (NF- κ B) 蛋白表达 对照组 (A) 可见少量 NF- κ B 蛋白表达, 分布均匀; 细菌性腹膜炎致多器官功能障碍综合征 (MODS) 模型组 (B) NF- κ B 蛋白表达较对照组明显升高, 分布密集, 以环行肌中升高尤为明显; 大承气汤组 (C) NF- κ B 蛋白表达较模型组明显减少, 以环行肌中尤为显著 免疫组化 高倍放大

3 讨论

MODS 是创伤和感染后最严重的并发症, 同时也是腹部外科患者死亡的重要原因。目前研究认为胃肠道是 MODS 发生的关键部位^[1,16-17]。机体遭受各种致病因素打击后, 胃肠道发生缺血/再灌注等损伤, 引起胃肠道运动功能障碍, 黏膜屏障受损, 肠腔中的细菌和内毒素等移位入循环系统, 触发全身性炎症反应, 最终导致 MODS^[7,18-19]。

胃肠平滑肌细胞是消化道电生理活动的最终执行者, 接受 Cajal 间质细胞 (ICC) 产生的慢波进而爆发动作电位, 引发肌肉收缩^[20]。线粒体是平滑肌细胞收缩的“产能工厂”, 线粒体中的呼吸链发生生物氧化, 与复合物 V 的 ATP 合成酶相耦联, 完成氧化磷酸化, 生产能量分子 ATP 以供给平滑肌细胞代谢^[21-23]。因此, 线粒体的损伤与平滑肌收缩功能下降密切相关。

Bax 和 Bcl-2 与线粒体膜的通透性密切相关。Bcl-2 存在于线粒体外膜, Bcl-2 可抑制 Bax 向线粒体膜移位, 稳定线粒体膜^[24-28]。Bax 可与 Bcl-2 形成二聚体, 从而抑制 Bcl-2 活性, 使得线粒体膜通透性转换孔发生不可逆性的开放, 促使线粒体内的细胞色素 C、活性氧和 Ca^{2+} 等释放, 引发细胞凋亡、蛋白质和 DNA 损伤等变化^[27-31]。本研究结果显示, MODS 发生后大鼠小肠平滑肌中的 Bcl-2 表达明显减少, 而 Bax 明显增加; 大承气汤则对 Bax 的表达具有显著的抑制作用, 同时可上调 Bcl-2 的表达。因此, 大承气汤可能通过抑制 Bax 表达, 上调 Bcl-2 表达, 保护线粒体, 从而减少 MODS 大鼠小肠平滑肌

细胞的凋亡和损伤,促进胃肠动力的恢复。

在炎症信号等介导下, NF- κ B 可进入胞核与 DNA 结合,引导多种促炎和促凋亡基因的表达,启动凋亡和炎症反应^[32-34]。本研究显示,大承气汤可抑制 MODS 大鼠小肠平滑肌中 NF- κ B 蛋白表达。因此推断,大承气汤可能通过减少 MODS 发生后大鼠小肠平滑肌 NF- κ B 的表达,阻断凋亡和炎症的发生,保护胃肠动力。

综上,大承气汤可能通过抑制 MODS 状态下大鼠小肠平滑肌细胞中 Bax、NF- κ B 过度表达,同时增强 Bcl-2 表达发挥平滑肌保护作用,以促进胃肠动力恢复。由于 Bax 和 Bcl-2 是调控线粒体膜通透性的关键蛋白,提示胃肠平滑肌线粒体有可能是大承气汤保护胃肠动力的关键环节。另外,大承气汤还可通过增强热休克蛋白 70 (HSP70) 在小肠平滑肌中的表达,从而发挥其抗应激反应的能力^[35]。因此我们推断,大承气汤促进胃肠动力恢复的机制可能是多靶点、多途径的,但尚需进一步研究证实。

参考文献

- [1] 刘春雅,陈江华,张萍.连续性血液净化在多器官功能障碍综合征中的应用[J]. 国际移植与血液净化杂志,2006,4(2): 5-9.
- [2] 朱承睿,丁仁彧,孙旖旎,等. 肠脂肪酸结合蛋白与严重脓毒症患者肠道损伤的相关性研究[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(6): 420-424.
- [3] 卓进盛,李瑛强,周明萍,等. 中西医结合治疗多器官功能障碍综合征的疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(6): 273-274.
- [4] Shang Y, Jiang YX, Ding ZJ, et al. Valproic acid attenuates the multiple-organ dysfunction in a rat model of septic shock [J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123 (19): 2682-2687.
- [5] Reintam A, Parm P, Kitus R, et al. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2009, 53 (3): 318-324.
- [6] 周荣斌,孔令杰. 感染与多器官功能障碍综合征[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2010,9(6): 488-490.
- [7] 高红梅,姚俊利,路玲,等. 急性胃肠损伤分级在重症监护病房患者早期肠内营养支持中应用的临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(4): 214-218.
- [8] Puleo F, Arvanitakis M, Van Gossum A, et al. Gut failure in the ICU [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2011, 32 (5): 626-638.
- [9] 崔立红,王晓辉,彭丽华,等. 早期肠内营养加微生态制剂对重症急性胰腺炎患者疗效的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(4): 224-228.
- [10] Reintam Blaser A, Poeze M, Malbrain ML, et al. Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study [J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (5): 899-909.
- [11] 朱磊,郭大伟,林琳,等. 复方大承气汤在上消化道穿孔术后早期炎性肠梗阻中的效果研究[J]. 中国普通外科杂志,2012,21(4): 487-489.
- [12] 杨润华,王醒. 不同时机应用大承气汤对危重症患者肠道复苏的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(16): 1953-1954, 1968.
- [13] 郭娟,寇壬花,闫谨,等. 复方丹参合剂与大承气汤合用对小肠梗阻肠黏膜屏障的协同保护作用[J]. 天津医科大学学报, 2009, 15(2): 180-183.
- [14] 张慧妍,朱文献,苏文利,等. 大承气汤对脓毒症大鼠髓系细胞触发受体-1 表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(4): 285-288.
- [15] 陈哲宇,齐清会. 多器官功能不全综合征大鼠结肠运动功能变化和机制的研究[J]. 中华实验外科杂志,2004,21(3): 341-342.
- [16] 王春荣,程永刚,曾津. 肠功能恢复汤对 MODS 大鼠细菌和内毒素移位及血清 MDA 和 SOD 含量的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版),2009,30(1): 119-123.
- [17] 李振华. 重症急性胰腺炎肠黏膜屏障功能障碍细菌易位的研究现状[J]. 中国普通外科杂志,2011,20(3): 286-291.
- [18] 周江,王醒,蒋华,等. 益气通腑法对多器官功能障碍肠道屏障保护作用临床研究[J]. 中国中医急症,2012,21(9): 1384-1386.
- [19] 王波,宋怀宇,杨建荣. 肠道屏障功能障碍的干预研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2011,19(21): 2251-2256.
- [20] Klein S, Seidler B, Kettenberger A, et al. Interstitial cells of Cajal integrate excitatory and inhibitory neurotransmission with intestinal slow-wave activity [J]. Nat Commun, 2013, 4: 1630.
- [21] 徐莉,曹颖,张敏. 线粒体酶活性及线粒体肿胀与不同运动强度的关系[J]. 中国组织工程研究,2012,18(42): 7893-7896.
- [22] 杨春娟,李忠诚. 丹参多酚酸预处理及后处理对大鼠心肌线粒体呼吸链的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2012,19(2): 98-99.
- [23] Morita M, Gravel SP, Chénard V, et al. mTORC1 controls mitochondrial activity and biogenesis through 4E-BP-dependent translational regulation [J]. Cell Metab, 2013, 18 (5): 698-711.
- [24] 刘端勇,黄小英,程绍民,等. 四神丸对实验性结肠炎结肠组织 Bax/Bcl-2 mRNA, Fas/FasL 的调控作用[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(24): 3484-3488.
- [25] Lindqvist LM, Heinlein M, Huang DC, et al. Prosurvival Bcl-2 family members affect autophagy only indirectly, by inhibiting Bax and Bak [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111 (23): 8512-8517.
- [26] 王雷,刘明. 苦参碱对大肠癌细胞凋亡及 Bax、Bcl-2 表达的影响[J]. 中国肿瘤,2012,21(3): 237-240.
- [27] 陶珮,尹海燕,马永辉. 姜黄素对脓毒症大鼠肝细胞线粒体膜通透性转换的作用机制研究[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(9): 666-670.
- [28] Kvanakul M, Hinds MG. Structural biology of the Bcl-2 family and its mimicry by viral proteins [J]. Cell Death Dis, 2013, 4: e909.
- [29] Benjamin F, Rodrigue R, Aurelien D, et al. The respiratory-dependent assembly of ANT1 differentially regulates Bax and Ca²⁺ mediated cytochrome c release [J]. Front Biosci (Elite Ed), 2011, 3: 395-409.
- [30] 张艳敏,崔乃强,张淑坤. 清肺承气汤对严重腹腔感染大鼠肺组织细胞凋亡的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2014,21(3): 165-169.
- [31] 朱翠侠,李勋,李雯雯,等. 三种 Bcl-2 家族蛋白的表达、纯化及活性分析[J]. 生物医学工程学杂志,2010,27(4): 834-841.
- [32] Ishaq M, Khan MA, Sharma K, et al. Gambogic acid induced oxidative stress dependent caspase activation regulates both apoptosis and autophagy by targeting various key molecules (NF- κ B, Beclin-1, p62 and NBR1) in human bladder cancer cells [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1840 (12): 3374-3384.
- [33] Abe T, Barber GN. Cytosolic-DNA-mediated, STING-dependent proinflammatory gene induction necessitates canonical NF- κ B activation through TBK1 [J]. J Virol, 2014, 88 (10): 5328-5341.
- [34] Freudlsperger C, Bian Y, Contag Wise S, et al. TGF- β and NF- κ B signal pathway cross-talk is mediated through TAK1 and SMAD7 in a subset of head and neck cancers [J]. Oncogene, 2013, 32 (12): 1549-1559.
- [35] 谢明征,胡志祥,齐清会. 大承气汤对 MODS 大鼠小肠肌层的保护作用[J]. 中国中西医结合外科杂志,2012,18(4): 365-369.

(收稿日期: 2014-11-12)

(本文编辑: 孙茜)