

• 论著 •

芹菜素对脂多糖致小鼠急性肺损伤的作用机制研究

马明明¹, 李岩¹, 朱委委¹, 张小强², 李君¹, 刘向勇³, 王晓芝¹

(1. 滨州医学院附属医院重症医学科, 山东 滨州 256603;

2. 德州市人民医院重症医学科, 山东 德州 253014; 3. 滨州医学院细胞生物学教研室, 山东 烟台 264003)

【摘要】目的 观察芹菜素对脂多糖(LPS)诱导小鼠急性肺损伤(ALI)的影响,探讨其可能的作用机制。**方法** 将40只健康雄性昆明小鼠按随机数字表法分为对照组、模型组及芹菜素低、中、高剂量组,每组8只。采用腹腔注射LPS 5 mg/kg制备ALI模型;芹菜素低、中、高剂量组分别于制模前1 h腹腔注射芹菜素10、25、50 mg/kg进行干预。制模后6 h进行指标检测,取右肺上叶行苏木素-伊红(HE)染色观察肺组织病理改变并对其进行病理评分,取右肺下叶称重测湿/干质量(W/D)比值,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清及支气管肺泡灌洗液(BALF)中细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的含量,逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测p38丝裂素活化蛋白激酶(p38MAPK)、ICAM-1和TNF- α 的mRNA表达。**结果** 与对照组比较,模型组肺W/D比值增高(17.79 ± 2.89 比 5.56 ± 0.37 , $P < 0.05$),肺组织病理评分增加(分: 10.32 ± 0.23 比 1.87 ± 0.54 , $P < 0.05$),血清及BALF中ICAM-1、TNF- α 含量升高[血清中ICAM-1 (ng/L): 21.4 ± 2.7 比 14.3 ± 3.5 , TNF- α (ng/L): 254.8 ± 10.6 比 142.3 ± 13.7 ; BALF中ICAM-1 (ng/L): 20.3 ± 2.4 比 11.5 ± 3.2 , TNF- α (ng/L): 230.3 ± 5.8 比 110.5 ± 11.2 , 均 $P < 0.05$],且p38MAPK、ICAM-1和TNF- α 的mRNA表达亦明显升高(以对照组为1, p38MAPK、ICAM-1、TNF- α 的相对表达量分别为 4.42 ± 0.37 、 4.89 ± 0.27 、 3.28 ± 0.13 , 均 $P < 0.05$);不同剂量芹菜素可减轻上述损伤效应,以中剂量组改善最为明显,肺W/D比值为 13.28 ± 1.21 ,血清中ICAM-1为 (18.5 ± 4.3) ng/L, TNF- α 为 (169.4 ± 20.8) ng/L, BALF中ICAM-1为 (17.8 ± 3.5) ng/L, TNF- α 为 (150.4 ± 7.1) ng/L,肺组织p38MAPK、ICAM-1、TNF- α 的mRNA表达分别为 2.99 ± 0.28 、 3.97 ± 0.17 、 2.87 ± 0.27 ,与模型组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 芹菜素可不同程度的拮抗LPS引起的小鼠ALI,以中剂量组改善效果最好,其保护作用可能与抑制p38MAPK信号通路活化、减少TNF- α 和ICAM-1等炎症因子表达有关。

【关键词】 芹菜素; 脂多糖; 急性肺损伤; 肿瘤坏死因子- α ; 细胞间黏附分子-1; p38丝裂素活化蛋白激酶

The effect of apigenin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury and its mechanism in mice Ma Mingming*, Li Yan, Zhu Weiwei, Zhang Xiaoqiang, Li Jun, Liu Xiangyong, Wang Xiaozhi. *Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256603, Shandong, China

Corresponding author: Wang Xiaozhi, Email: hxiciuwzx@163.com

【Abstract】Objective To observe the effect of apigenin on acute lung injury (ALI) induced by lipopolysaccharide (LPS) in mice, and to discuss its possible mechanism. **Methods** Forty healthy male Kunming mice were randomly divided using random number table into control group, model group and low, medium, high dose groups of apigenin intervention, and each group consisted of 8 mice. The model of ALI was reproduced by intraperitoneal injection of 5 mg/kg LPS. Mice of the low, medium and high-dose intervention groups were given intraperitoneal injection of apigenin 10, 25, 50 mg/kg, respectively, 1 hour before LPS modeling. Pathological changes in right upper lobe of lung tissue were examined after hematoxylin and eosin (HE) staining and pathology score was observed at 6 hours after modeling. Right inferior lung was weighed to measured wet/dry ratio (W/D). Interleukin adhesion molecule-1 (ICAM-1) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The mRNA expressions of p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK), ICAM-1, and TNF- α were determined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** Compared with control group, lung W/D ratio in model group was significantly increased (17.79 ± 2.89 vs. 5.56 ± 0.37 , $P < 0.05$), and the pathology score was significantly elevated (10.32 ± 0.23 vs. 1.87 ± 0.54 , $P < 0.05$), ICAM-1 and TNF- α contents, in serum and BALF were increased [ICAM-1 (ng/L) in serum: 21.4 ± 2.7 vs. 14.3 ± 3.5 , TNF- α (ng/L) in serum: 254.8 ± 10.6 vs. 142.3 ± 13.7 ; ICAM-1 (ng/L) in BALF: 20.3 ± 2.4 vs. 11.5 ± 3.2 , TNF- α (ng/L) in BALF: 230.3 ± 5.8 vs. 110.5 ± 11.2 , all $P < 0.05$], and the mRNA expressions of p38MAPK, ICAM-1 and TNF- α were also increased significantly (the mRNA expression of p38MAPK, ICAM-1 and TNF- α were 4.42 ± 0.37 , 4.89 ± 0.27 , 3.28 ± 0.13 , respectively, all $P < 0.05$). Different doses of apigenin could obviously alleviate the damaging effect to the lung, and the most obvious effect was seen in the medium dose group, in which lung W/D ratio was 13.28 ± 1.21 , ICAM-1 in serum was (18.5 ± 4.3) ng/L, TNF- α in serum was (169.4 ± 20.8) ng/L, ICAM-1 in BALF was (17.8 ± 3.5) ng/L, TNF- α in BALF was (150.4 ± 7.1) ng/L,

the mRNA expression of p38MAPK, ICAM-1 and TNF- α in lung tissue was 2.99 ± 0.28 , 3.97 ± 0.17 , 2.87 ± 0.27 , respectively. Statistically significant difference was found when they were compared with that of model group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Different doses of apigenin have some antagonistic effect against LPS in producing ALI in mice, the best improvement effect was seen in the medium dose group, and the protective effect may be related to inhibition of p38MAPK signaling pathway activity and reduction of pro-inflammatory factors such as TNF- α and ICAM-1 expression.

【Key words】 Apigenin ; Lipopolysaccharide ; Acute lung injury ; Tumor necrosis factor- α ; Intercellular adhesion molecule-1 ; p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway

急性肺损伤 (ALI) 进一步发展即为急性呼吸窘迫综合征 (ARDS), 病死率可高达 50%^[1]。ALI/ARDS 是同一种疾病的不同阶段, 发病机制尚不清楚, 目前认为与肺内过度失控的炎症反应有关。大量基础研究已证明, 在 ALI 模型中, 前炎症介质主要通过丝裂素活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路被调节^[2-5], 目前尚无 ALI/ARDS 有效治疗药物, 芹菜素 (apigenin) 是天然存在的一种黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化、清除自由基等作用, 对脂多糖 (LPS) 诱导的细胞炎症模型有拮抗作用^[6-7]。本研究应用芹菜素干预 LPS 诱导的 ALI 小鼠模型, 探讨芹菜素对 LPS 引起的 ALI 有无影响及可能的作用机制, 为进一步了解 ALI/ARDS 的发病机制及芹菜素的开发应用提供实验基础和理论依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物与试剂: 清洁级雄性昆明小鼠 40 只, 6~8 周龄, 体质量 18~20 g, 购自烟台绿叶制药有限公司, 动物合格证号: SCXK (鲁) 2009-0009。LPS、芹菜素均购自美国 Sigma 公司; 细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒购自上海太阳生物技术有限公司; p38MAPK、ICAM-1 和 TNF- α 引物均由上海生工生物有限公司设计完成; 其他试剂均为分析纯购自商业试剂公司。

1.2 实验分组与模型制备: 按随机数字表法将小鼠分组 5 组, 每组 8 只。采用腹腔注射 LPS 5 mg/kg 复制 ALI 动物模型; 芹菜素低、中、高剂量干预组分别于制模前 1 h 腹腔注射芹菜素 10、25、50 mg/kg; 对照组则腹腔注射等体积生理盐水。

1.3 检测指标及方法: 制模后 6 h 处死小鼠, 取材。

1.3.1 肺大体观察及肺组织湿/干质量 (W/D) 比值: 处死小鼠后解剖胸腔, 观察肺组织有无渗血、充血、肿胀、坏死灶; 留取右肺下叶, 用滤纸吸净表面血液, 称肺湿质量 (W), 将肺组织置于 80℃ 烤箱内烘烤 48 h 至组织完全脱水, 称肺干质量 (D), 计算肺 W/D 比值, 评价肺组织含水量。

1.3.2 肺组织病理学观察及病理评分: 处死小鼠后

开胸取右肺上叶, 4% 多聚甲醛溶液固定, 随后进行石蜡切片及常规苏木素-伊红 (HE) 染色, 光镜下观察肺组织病理学改变。按 Mikawa 等^[8]的方法, 根据肺泡充血、出血、间隙或血管壁中性粒细胞浸润聚集、肺泡间隔增厚或透明膜形成 4 项指标进行肺损伤评分。0, 1, 2, 3, 4 分分别代表无、轻、中、重、极重 5 个级别的病变分数, 根据每项指标病变的轻重进行半定量分析, 以各项评分的总和作为 ALI 的病理评分。

1.3.3 ELISA 法检测血清及支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中 ICAM-1 和 TNF- α 的含量: 摘取小鼠眼球取血, 3 000 r/min (离心半径: 10 cm) 离心 10 min, 取上清液冻存待检。解剖颈部和胸部, 结扎气管和右侧肺叶, 灌洗左肺, 用穿刺针插入气管上端, 以 0.5 mL 生理盐水反复冲洗 3 遍, 离心取上清液冻存待检。按 ELISA 试剂盒说明书操作, 每个样本设 3 个复孔, 实验重复 3 次, 取均值。

1.3.4 实时荧光定量逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测 p38MAPK、ICAM-1 和 TNF- α 的 mRNA 表达: 采用 TRIzol 方法抽提细胞总 RNA。cDNA 合成 RT-PCR 前使用 gDNA Eraser 去除基因组 DNA, 纯化的 RNA 逆转录合成 cDNA, 逆转录体系 20 μ L。各样品目的基因和管家基因全部进行实时荧光定量 PCR, 采用 SYBRGreen 法。引物设计参照 Genbank 的基因序列和 Primerbank 的推荐, 引物序列: p38MAPK 上游引物: 5'-CGTTCTGAGCCAGGCAAGTG-3', 下游引物: 5'-CAAACAGCTTGCTCCTGAAGTGA-3'; TNF- α 上游引物: 5'-CATGATCCGAGATGTGGAAGTGGC-3', 下游引物: 5'-CTGGCTCAGCCACTCCAGC-3'; ICAM-1 上游引物: 5'-AGGTGTGATATCCGGTAGAT-3', 下游引物: 5'-CCTTCTAAGTGTTGGAACA-3'; 三磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH) 上游引物: 5'-ATGGGTCAGAAGGACTCCTAC-3', 下游引物: 5'-ACGCTCGGTCAGGATCTTCAT-3'。每个样品按相同条件重复 3 次, 与内参 GAPDH 均一化以消除误差后取平均值, 用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算基因表达水平。

1.4 统计学分析:数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 SPSS 11.0 软件分析,多样本均数比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA),组间两两比较采用 LSD 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠肺大体观察及肺组织病理学观察:肉眼观察可见,对照组肺组织呈粉红色,弹性良好,包膜完整,无充血、水肿、坏死灶;模型组可见肺组织不同程度充血、水肿,有坏死灶;芹菜素低、中、高剂量组可见肺组织小范围充血、水肿,但程度明显轻于模型组。光镜下观察可见 (图 1) 对照组肺组织结构形态正常,肺泡腔未见渗出物,偶见肺泡间隔轻度增宽,支气管黏膜上皮较完整;模型组可见肺泡腔内有大量渗出物,肺泡壁不同程度增宽,肺间质增生,毛细血管扩张,中性粒细胞浸润,间质小静脉扩张充血;芹菜素低、中、高剂量组较模型组均有改善,其中中剂量组改善效果更明显。

2.2 肺组织病理评分 (表 1):模型组肺组织病理评分较对照组明显增高 ($P < 0.05$);而芹菜素各剂量组肺组织病理评分均较模型组明显降低 (均 $P < 0.05$)。

2.3 各组小鼠肺 W/D 比值 (表 1):模型组肺 W/D 比值明显高于对照组 ($P < 0.05$)。芹菜素各剂量组

肺 W/D 比值均明显低于模型组 (均 $P < 0.05$),但仍均高于对照组 (均 $P < 0.05$);而芹菜素各剂量组间比较差异均无统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

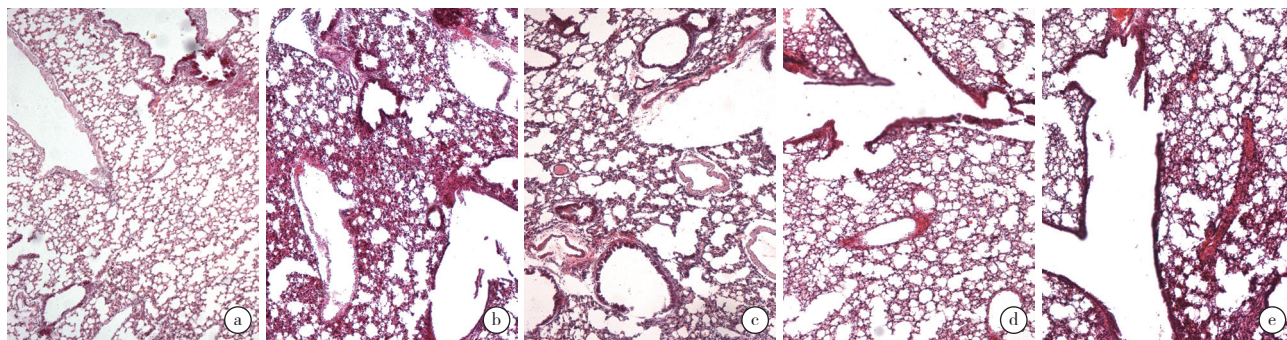
表 1 各组小鼠肺组织病理评分及 W/D 比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	肺组织	
		病理评分 (分)	W/D 比值
对照组	8	1.87 $\pm$ 0.54	5.56 $\pm$ 0.37
模型组	8	10.32 $\pm$ 0.23 ^a	17.79 $\pm$ 2.89 ^a
芹菜素低剂量组	8	7.83 $\pm$ 1.16 ^{ab}	13.77 $\pm$ 1.56 ^{ab}
芹菜素中剂量组	8	7.98 $\pm$ 0.87 ^{ab}	13.28 $\pm$ 1.21 ^{ab}
芹菜素高剂量组	8	8.21 $\pm$ 0.96 ^{ab}	14.05 $\pm$ 1.74 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$

2.4 各组小鼠血清及 BALF 中 ICAM-1 和 TNF- α 含量比较 (表 2):与对照组相比,模型组和芹菜素各剂量组血清及 BALF 中炎症因子 ICAM-1、TNF- α 含量均明显升高 (均 $P < 0.05$)。与模型组相比,芹菜素各剂量组均能有效减少 ICAM-1、TNF- α 的含量 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);芹菜素中剂量组明显低于低、高剂量组 (均 $P < 0.05$)。

2.5 各组小鼠肺组织 p38MAPK、ICAM-1 和 TNF- α 的 mRNA 表达比较 (表 2):与对照组相比,模型组和芹菜素各剂量组肺组织中 p38MAPK、ICAM-1、



(a):对照组; (b):模型组; (c):芹菜素低剂量组; (d):芹菜素中剂量组; (e):芹菜素高剂量组

图 1 光镜下观察各组小鼠肺组织病理学改变 (HE 染色 低倍放大)

表 2 各组小鼠血清和 BALF 中 ICAM-1、TNF- α 含量及肺组织 p38MAPK、ICAM-1、TNF- α 的 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	ICAM-1 (ng/L)		TNF- α (ng/L)		p38MAPK/ GAPDH	ICAM-1/ GAPDH	TNF- α / GAPDH
		血清	BALF	血清	BALF			
对照组	8	14.3 $\pm$ 3.5	11.5 $\pm$ 3.2	142.3 $\pm$ 13.7	110.5 $\pm$ 11.2	1	1	1
模型组	8	21.4 $\pm$ 2.7 ^a	20.3 $\pm$ 2.4 ^a	254.8 $\pm$ 10.6 ^a	230.3 $\pm$ 5.8 ^a	4.42 $\pm$ 0.37 ^a	3.28 $\pm$ 0.13 ^a	4.89 $\pm$ 0.27 ^a
芹菜素低剂量组	8	19.6 $\pm$ 1.6 ^{ab}	18.7 $\pm$ 4.7 ^{ab}	190.7 $\pm$ 21.3 ^{ab}	175.2 $\pm$ 7.8 ^{ab}	3.38 $\pm$ 0.51 ^{ab}	3.08 $\pm$ 0.26 ^{ab}	4.21 $\pm$ 0.52 ^{ab}
芹菜素中剂量组	8	18.5 $\pm$ 4.3 ^{acd}	17.8 $\pm$ 3.5 ^{acd}	169.4 $\pm$ 20.8 ^{acd}	150.4 $\pm$ 7.1 ^{acd}	2.99 $\pm$ 0.28 ^{acd}	2.87 $\pm$ 0.27 ^{acd}	3.97 $\pm$ 0.17 ^{acd}
芹菜素高剂量组	8	19.3 $\pm$ 3.3 ^{abe}	18.2 $\pm$ 3.1 ^{abe}	212.6 $\pm$ 15.8 ^{abe}	163.5 $\pm$ 7.6 ^{bcd}	3.35 $\pm$ 0.54 ^{abe}	2.94 $\pm$ 0.53 ^{abde}	4.16 $\pm$ 0.11 ^{abde}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$;与芹菜素低剂量组比较,^d $P < 0.05$;与芹菜素中剂量组比较,^e $P < 0.05$

TNF- α 的 mRNA 表达均明显增高 (均 $P < 0.05$)。与模型组相比,芹菜素各剂量组 p38MAPK、ICAM-1、TNF- α 的 mRNA 表达均明显减少 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);芹菜素中剂量组各指标表达均低于低、高剂量组 (均 $P < 0.05$)。说明芹菜素可能通过抑制 p38MAPK 信号通路而减少 ICAM-1、TNF- α 等炎症因子的表达。

3 讨论

ALI/ARDS 的发病机制仍不清楚。近几年相关研究发现,机体受到内、外源性打击后,多种效应细胞和炎症介质参与是其发病的关键环节^[9-15]。LPS 是革兰阴性 (G^-) 菌外膜的主要组成部分,是一种内毒素,可引起强烈免疫和炎症反应,诱导肺损伤,是实验研究 ALI 的经典模型^[16]。本实验给小鼠腹腔注射 LPS,通过肺组织病理学观察、W/D 比值及炎症因子含量测定等表明 ALI 模型成功建立。

中医中药是我国独特的宝贵资源,可多靶点影响疾病的发展及转归。在对中草药的广泛研究中,已发现多种中草药有较好的拮抗 LPS 作用^[17-19],加深关于中草药抗 LPS 作用的研究具有重要意义。芹菜素又称芹黄素,是天然存在的一种黄酮类化合物。刘婵等^[20]已证实中剂量芹菜素 (25 mg/kg) 能通过改善脑水肿、降低脑毛细血管通透性减轻脑缺血性损伤。后来刘婵等^[21]研究芹菜素在大鼠急性局灶性脑缺血/再灌注 (I/R) 损伤中的抗炎作用,结果显示芹菜素组各时间点脑组织含水量、伊文思蓝 (EB) 含量及 TNF- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 含量、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 活性均较模型组显著下降。基础研究亦证实,芹菜素具有扩张血管、调节血压、降低血脂、保护血管内皮细胞等药理作用^[22],其机制可能与芹菜素减少某些炎症介质、抑制炎症细胞浸润有关^[23]。

TNF- α 是炎症反应过程中出现最早、最重要的炎症介质,可调节组织代谢活性并促使其他细胞因子的合成与释放。Smolinski 和 Pestka^[24]用鼠科动物细胞株 RAW264.7 和小鼠为研究对象探索芹菜素对 LPS 诱导炎症反应的作用,发现芹菜素能够抑制 LPS 诱导的 IL-6 和 TNF- α 的产生,从而起到明显的抗炎作用。阚伟娟等^[25]用芹菜素干预 LPS 刺激小鼠单核/巨噬细胞 RAW264.7 释放 TNF- α 、IL-6、一氧化氮 (NO) 等炎症介质,评价其对巨噬细胞释放炎症介质的作用,结果表明芹菜素通过下调 iNOS 蛋白表达、抑制巨噬细胞产生 NO、IL-6 和 TNF- α 等炎症细胞因子发挥抗炎作用。

ICAM-1 属于免疫球蛋白超家族,存在于许多细胞表面及细胞外基质,介导细胞毒性细胞免疫作用,参与免疫、炎症等病理生理过程,与其配体结合促进 T 细胞活化及白细胞从血管内向炎症部位浸润,芹菜素也被发现可抑制细胞因子诱导表达 ICAM-1^[26]。本实验以小鼠腹腔注射 LPS 复制 ALI 模型,以芹菜素干预,结果显示:芹菜素干预组可降低血清及 BALF 中 ICAM-1、TNF- α 的含量,同时发现肺组织中 ICAM-1 和 TNF- α 的 mRNA 表达减少。

MAPK 是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,通过保守的三级级联反应激活转录因子,调节基因表达。p38MAPK 信号通路是 MAPK 通路的分支之一,是 1994 年发现的 MAPK 家族新的亚型。体外研究表明, p38 MAPK 信号通路在急慢性炎症的细胞应激反应中具有重要性,尤其在 LPS 诱导的多种细胞因子合成的信号转导中起到关键性作用^[27],抑制 p38MAPK 通路能抑制多种炎症因子的产生从而抑制炎症反应进一步发展。芹菜素为 MAPK 信号通路的有效抑制剂,最近有研究表明,5 $\mu\text{mol/L}$ 和 10 $\mu\text{mol/L}$ 芹菜素能显著抑制 p38MAPK 和 c-jun 氨基末端激酶 (JNK) 的磷酸化,而对细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2) 磷酸化没有抑制效果,并显示芹菜素能通过抑制 MAPK 信号通路减少 LPS 诱导的 TNF- α 和 IL-6 的表达^[28]。本实验为探讨芹菜素抑制炎症反应的机制,同步检测了 p38MAPK mRNA 的表达,发现各剂量芹菜素组 p38MAPK mRNA 表达较模型组显著减少,且以中剂量干预组改善效果最明显。

综上所述,不同剂量芹菜素可不同程度的拮抗 LPS 引起的小鼠 ALI,中剂量组改善作用更明显,其保护作用可能与抑制 p38MAPK 信号通路活化、减少 ICAM-1 和 TNF- α 表达有关。然而,芹菜素是否通过其他靶点干预 ALI 尚未知晓,仍需深入探索,但初步研究已显示出芹菜素的抗炎疗效,其来源广、易于人工合成,具有广阔的开发前景,为临床应用提供了实验基础和重要参考。

参考文献

- [1] Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury [J]. N Engl J Med, 2005, 353 (16): 1685-1693.
- [2] Chen J, Wang JB, Yu CH, et al. Total flavonoids of Mosla scabra leaves attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via down-regulation of inflammatory signaling in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148 (3): 835-841.
- [3] Li HB, Wang GZ, Gong J, et al. BML-111 attenuates hemorrhagic

- shock-induced acute lung injury through inhibiting activation of mitogen-activated protein kinase pathway in rats [J]. J Surg Res, 2013, 183 (2): 710-719.
- [4] Xie G, Chen N, Soromou LW, et al. p-Cymene protects mice against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting inflammatory cell activation [J]. Molecules, 2012, 17 (7): 8159-8173.
- [5] Cornell TT, Fleszar A, McHugh W, et al. Mitogen-activated protein kinase phosphatase 2, MKP-2, regulates early inflammation in acute lung injury [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 303 (3): L251-258.
- [6] Lin CM, Huang ST, Liang YC, et al. Isoviteixin suppresses lipopolysaccharide-mediated inducible nitric oxide synthase through inhibition of NF-kappa B in mouse macrophages [J]. Planta Med, 2005, 71 (8): 748-753.
- [7] 王杰松, 张俊平, 张珉, 等. 芹菜素抑制 IL-1 和脂多糖诱导软骨细胞产生 NO [J]. 第二军医大学学报, 1999, 20 (6): 362-364.
- [8] Mikawa K, Nishina K, Takao Y, et al. ONO-1714, a nitric oxide synthase inhibitor, attenuates endotoxin-induced acute lung injury in rabbits [J]. Anesth Analg, 2003, 97 (6): 1751-1755.
- [9] 刘涛, 任成山. 炎症介质在急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征发病机制中的作用 [J/CD]. 中华肺部疾病杂志 (电子版), 2013, 6 (3): 60-63, 70.
- [10] 徐小丽, 宋祖军, 丁红, 等. 蛋白酶激活受体在 ALI/ARDS 炎症反应中的作用研究进展 [J]. 中国急救医学, 2011, 31 (11): 1033-1037.
- [11] 李峥, 黄华, 陈凤坤, 等. 甘草酸二铵与黄芪注射液治疗急性肺损伤疗效分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (4): 213-215.
- [12] 汪雪峰, 陈思煜, 陈锋. 急性肺损伤发病机制的研究进展 [J]. 海峡药学, 2013, 25 (1): 102-104.
- [13] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南 (2006) [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18 (12): 706-710.
- [14] 朱虹, 蔡佩佩, 尹小燕, 等. 高迁移率族蛋白 B1 在脓毒症大鼠急性肺损伤中的作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23 (4): 253-254.
- [15] 刘畅, 张虹, 程鹏雁, 等. 前 B 细胞克隆增强因子对急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征大鼠肺组织细胞黏附分子的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2013, 25 (3): 159-163.
- [16] 李国福, 佟欣, 栾婷, 等. 异丙酚后处理对急性肺损伤大鼠肺组织 Toll 样受体 4 表达的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24 (10): 620-623.
- [17] 刘毅, 杨明会, 张海燕, 等. 益气活血中药对急性肺损伤大鼠血浆和肺组织中炎症介质的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18 (6): 326-328.
- [18] 李瑜, 李琳璋, 王世端, 等. 黄芪对兔内毒素急性肺损伤的保护作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13 (6): 348-350.
- [19] 何国鑫, 范丽娟, 罗文朝, 等. 血必净注射液对内毒素诱导急性肺损伤大鼠 γ -干扰素 / 白细胞介素-4 失衡的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17 (2): 102-104.
- [20] 刘婵, 涂丰霞, 陈翔. 芹菜素对急性局灶性大鼠脑缺血 / 再灌注损伤的神经保护作用 [J]. 中药材, 2008, 31 (6): 870-873.
- [21] 刘婵, 涂丰霞, 陈翔, 等. 芹菜素对大鼠急性脑缺血损伤的干预作用及机制研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (4): 238-241.
- [22] Rossoni G, Grande S, Galli C, et al. Wild artichoke prevents the age-associated loss of vasomotor function [J]. J Agric Food Chem, 2005, 53 (26): 10291-10296.
- [23] Tsai PJ, Chen YH, Hsueh CH, et al. Streptococcus pyogenes induces epithelial inflammatory responses through NF-kappaB/ MAPK signaling pathways [J]. Microbes Infect, 2006, 8 (6): 1440-1449.
- [24] Smolinski AT, Pestka JJ. Modulation of lipopolysaccharide-induced proinflammatory cytokine production in vitro and in vivo by the herbal constituents apigenin (chamomile), ginsenoside Rb (1) (ginseng) and parthenolide (feverfew) [J]. Food Chem Toxicol, 2003, 41 (10): 1381-1390.
- [25] 阙伟娟, 喻婉莹, 于鹏霞, 等. 芹菜素的抗炎作用及其机制 [J]. 亚太传统医药, 2012, 8 (1): 17-19.
- [26] Gerritsen ME, Carley WW, Ranges GE, et al. Flavonoids inhibit cytokine-induced endothelial cell adhesion protein gene expression [J]. Am J Pathol, 1995, 147 (2): 278-292.
- [27] Han J, Jiang Y, Li Z, et al. Activation of the transcription factor MEF2C by the MAP kinase p38 in inflammation [J]. Nature, 1997, 386 (6622): 296-299.
- [28] Xie C, Kang J, Li Z, et al. The açai flavonoid velutin is a potent anti-inflammatory agent: blockade of LPS-mediated TNF- α and IL-6 production through inhibiting NF-kB activation and MAPK pathway [J]. J Nutr Biochem, 2012, 23 (9): 1184-1191.

(收稿日期: 2013-08-12)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对来稿的一般要求

文稿应具有科学性、创新性、实用性和导向性。要求资料真实、可靠, 数据准确, 必要时应进行统计学处理; 文字精炼, 层次清楚; 论点明确, 论据充分, 结论清晰。应特别注意对研究过程和方法陈述的严谨性、逻辑关系的严密性、文字表述的流畅性。

来稿需经第一作者或通信作者所在单位审核, 并附单位推荐信。推荐信 (附带版权转让协议) 可在本刊编辑部索取。推荐信应证明稿件内容和数据资料的真实性, 注明对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项, 并加盖单位公章。如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。需要特别说明的是, 科研论文一般具有职务作品的属性。为了保护知识产权, 对于原创性研究论文, 本刊要求稿件推荐信须由享有该研究知识产权的单位 (即科研立项单位、病例资料所在单位) 出具; 多中心研究的推荐信可由作为该项研究主持者的第一作者或通信作者的所在单位出具。述评、综述、论坛类稿件不受上述规定限制。

欢迎作者通过 Email 投稿, 《中国中西医结合急救杂志》的投稿信箱: cccm@em120.com。对于 Email 投稿, 还需再寄纸质版稿件 2 份以及各类基金项目复印件。

《中国中西医结合急救杂志》一般不退还原稿, 请作者自留底稿。若作者要求退还文中原始图片, 请在投稿时特别声明。为了便于必要时编辑部与作者及时取得联系, 请在文稿后注明第一作者或通信作者的联系方式 (移动电话及 Email), 所有处理稿件的相关问题均通过 Email 完成。