

红景天对大鼠重症急性胰腺炎相关性肾损伤 肾脏 iNOS mRNA 表达的影响

李之令[△] 张东 刘江伟 王皓 李瑞 许永华 高婷 卢开柏 李建英

摘要 **目的** 探讨红景天对大鼠重症急性胰腺炎(SAP)相关性肾损伤肾脏诱生型一氧化氮合酶(iNOS) mRNA 表达的影响。**方法** 将健康 72 只 SD 大鼠随机分为:假手术组(S组)、SAP 相关性肾损伤组(M组)、红景天治疗组(RHO组),每组 24 只。S组和M组在建模前 3 h 予以 10 mL/kg 的生理盐水腹腔注射,RHO组建模前 3 h 各大鼠予以 10 mL/kg 的红景天注射液腹腔注射。M组和RHO组开腹后钝性分离胰腺周围韧带至胰头部,无创血管钳夹闭胰头 3 h 后松开关腹后建立模型。在造模完成后每组分别于 12、24、36 h 随机取 8 只大鼠检测其血清淀粉酶、肌酐、尿素氮。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测大鼠血清 IL-1 β 和 IL-10 含量,再取左肾组织行病理组织学观察;右肾行实时定量聚合酶链反应(Real-time PCR)检测 iNOS mRNA 的表达量。**结果** M组的血清淀粉酶活性、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)浓度及 IL-1 β 、IL-10 的值、iNOS mRNA 表达量显著高于 S 组($P < 0.01$)。与 M 组比较,RHO组的肾脏和胰腺功能在各时间点较 M 组明显改善,RHO组的 IL-1 β 、iNOS mRNA 的表达量显著降低,而 IL-10 的值明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 红景天对大鼠 SAP 相关性肾损伤有较好的治疗作用。其作用主要通过抑制促炎性因子 IL-1 β 的表达,促进抗炎性因子 IL-10 表达,下调 iNOS mRNA 的表达,减少氧自由基的生成以及一氧化氮对细胞的损害和提高肾脏的耐缺氧能力有关。

关键词 重症急性胰腺炎;肾损伤;红景天;诱生型一氧化氮合酶

Effects of Rhodiola on the Expression of iNOS mRNA in Severe Acute Pancreatitis Associated Renal Injury Rats LI Zhi-ling, ZHANG Dong, LIU Jiang-wei, WANG Hao, LI Rui, XU Yong-hua, GAO Ting, LU Kai-bo, and LI Jian-ying *Institute for Experimental Animals, Urumqi General Hospital of Lanzhou Military Region, Urumqi (830000), China*

ABSTRACT **Objective** To explore the effect of Rhodiola on the expression of iNOS mRNA in severe acute pancreatitis (SAP) associated renal injury rats. **Methods** A total of 72 healthy rats were randomly divided into the sham-operated group (S), the SAP associated renal injury group (M), and the Rhodiola-treated group (RHO), 24 in each group. Rats in S and M groups were peritoneally injected with 10 mL/kg saline 3h before modeling, while rats in the RHO group were peritoneally injected with 10 mL/kg Rhodiola Injection 3 h before modeling. The peripheral ligament of pancreas was bluntly dissociated in rats of M and RHO groups. The head of pancreas was occluded by nontraumatic blood vessel forceps 3 h later to establish the model. Eight rats were randomly selected from each group at 12, 24, and 36 h after modeling to detect levels of serum amylase, creatinine, and blood urea nitrogen. Serum levels of interleukin 1 β (IL-1 β) and interleukin 10 (IL-10) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pathological changes of the left kidney were observed under light microscope. The expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) mRNA in the right kidney was detected with real time polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** Compared with the S group, serum levels of amylase, creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN), IL-1 β , IL-10, and iNOS mRNA expression significantly increased in the M group ($P < 0.01$). The function of kidney and pancreas were obviously improved in the RHO group than in the M group. Levels

基金项目:中国博士后科学基金资助项目(No. 20100481517)

作者单位:中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院新疆特殊环境医学重点实验室(乌鲁木齐 830000)

通讯作者:刘江伟, Tel: 13999891506, E-mail: ljw273@sohu.com

[△]现在四川省凉山州第二人民医院普外科(四川西昌 615000)

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 06. 0730

of IL-1 β and iNOS significantly decreased, but IL-10 levels significantly increased in the RHO group with statistical difference ($P < 0.05$). Conclusion Rhodiola had better protective effect on SAP associated renal injury, which might be achieved through inhibiting the expression of IL-1 β , stimulating the expression of IL-10, down-regulating iNOS mRNA expression, reducing the generation of oxygen free radicals and NO damage to cells, and improving hypoxia tolerance capabilities of the kidney.

KEYWORDS severe acute pancreatitis; renal injury; Rhodiola; inducible nitric oxide synthase

红景天(Rhodiola)是蔷薇目景天科多年生草本或亚灌木野生植物,它的药用价值很早就被应用于临床疾病的治疗中,在藏医药著作《四部典医》及《本草纲目》中都有它的记载,具有益气活血、通络平喘的功效。但现代研究表明,红景天具有抗缺氧^[1]、抗菌、抗氧化^[2]、提高免疫力^[3,4]等作用。在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)相关性肾损伤中,炎症反应在其肾损伤中起到重要的作用。诱生型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)是炎症反应中重要的诱导酶,在SAP相关性肾损伤中起到重要的损害作用。本研究目的是观察红景天对SAP相关性肾损伤肾脏组织iNOS mRNA表达以及对细胞因子IL-1 β 和IL-10的影响,探讨红景天对SAP相关性肾损伤的治疗机制。

材料与方法

1 动物 8~10周龄SD大鼠,SPF级,24只,雌雄不限,平均体重(320 \pm 25)g,购自新疆医科大学实验动物中心,动物合格证号:新医动字SYXK(新)2003-0001,室温(21 \pm 1) $^{\circ}$ C,自由进食水。

2 药物 3%戊巴比妥钠(武汉人福科技)、红景天注射液(5 mL/支,相当于红景天生药0.8 g/mL,兰州军区乌鲁木齐总医院药剂科)、生理盐水(四川科伦医药)。

3 试剂 IL-1 β 和IL-10试剂盒(上海依科赛生物制品有限公司)、Trizol(北京康为世纪生物技术有限公司)、氯仿(天津福晨化学试剂厂)、异丙醇(天津福晨化学试剂厂)、无水乙醇(天津市化学三厂)、反转录试剂盒(invitrogen, USA)、SYBR Green Select Master Mix(Life Technologies Corporation)、5 \times TBE(上海生工生物)、琼脂糖(Invitrogen, USA)、核酸染料、Marker、Ladder(北京天根生物有限公司),引物由上海生工生物工程技术有限公司合成。iNOS PCR上游:5'-GTGCTAATGCGGAAGGTCATG-3',下游:3'-GCTTCCGACTTTCCTGTCTCAGTA-5',扩增长度为345 bp; β -actin PCR上游:5'-GCCAGGATAGAGC-CACCAATC-3',下游:3'-ACTGCCCTGGCTCCTAG-

CA-5',扩增长度为211 bp。

4 仪器 全自动生化分析仪(迈瑞公司),奥林巴斯光学显微镜(日本),电泳仪(北京六一仪器厂),分光光度计(Bio-Rad, USA),PCR基因扩增仪(Bio-Rad, Singapore), Real-time PCR仪(Bio-Rad, USA)。

5 方法

5.1 实验分组 将72只SD大鼠按体重及窝别随机分为假手术组(S组)、SAP相关性肾损伤组(M组)、红景天治疗组(RHO组),每组24只,每组又设12、24、36 h 3个时间点。

5.2 术前准备 术前12 h禁食,自由饮水。在建模前3 h, S组和M组分别予以10 mL/kg的生理盐水腹腔注射, RHO组予以10 mL/kg的红景天注射液腹腔注射。3%戊巴比妥(30 mg/kg)腹腔注射麻醉成功后固定、备皮、碘伏消毒手术区后常规铺巾。

5.3 实验造模 S组开腹后仅翻动胰腺3次,将胰腺放回其解剖位置后无菌辅料覆盖3 h后关腹。M组和RHO组采用胰头夹闭法^[5]建立实验模型。

5.4 术后处理 术后放回饲养箱,4 h后可进食水。每隔6 h, S组和M组予以10 mL/kg生理盐水腹腔注射, RHO组予以10 mL/kg的红景天注射液腹腔注射。

5.5 标本的采集 S、M、RHO组分别于12、24、36 h麻醉大鼠,常规消毒、铺巾、拆线进入腹腔观察腹腔内各脏器的大体情况后寻找并充分暴露下腔静脉用两只促凝管各抽取3 mL静脉血液,1只立即行血淀粉酶、肌酐(creatinine, Cr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)检测;另1只血液经3 000 r/min离心机离心10 min,小心吸取上层血清保存于-70 $^{\circ}$ C备测IL-1 β 、IL-10含量。取左肾脏一大小约1 cm \times 1 cm的组织用10%福尔马林PBS液固定后石蜡包埋,切片后行苏木素-伊红染色(HE),进行组织形态学观察。取右肾用无菌盐水纱布擦净血迹后放入冻存管中密封编号后液氮冷冻保存。

5.6 血清IL-1 β 、IL-10含量的测定 采用双抗体夹心ELISA法检测,具体步骤严格按试剂盒使用说明

书进行操作。通过绘制标准曲线得出样品中相应细胞因子含量,该法检测 IL-1 β 、IL-10 灵敏度为 15 pg/mL。

5.7 Real-time PCR 检测肾组织中 iNOS mRNA 表达 从冻存管中取 0.1 g 肾组织放入加有液氮的研钵中,不断加入液氮转动杵子直至肾组织研磨成均匀粉末状后加入 1 mL Trizol 按说明书提取肾 RNA。通过分光光度计测定其 RNA 的浓度,根据分光光度计 260 nm/280 nm 处的比值测定其纯度,满意后取样品的 RNA 5 μ g 进行反转录合成 cDNA。再取待测样品的 cDNA 按说明书配制成总体积为 20 μ L 的 Real-time PCR 反应体系。 β -actin 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 3 min; 95 $^{\circ}$ C 10 s, 60 $^{\circ}$ C 30 s, 40 个循环; 65 $^{\circ}$ C 10 s, 61 个循环。iNOS 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 3 min; 95 $^{\circ}$ C 10 s, 56 $^{\circ}$ C 30 s, 40 个循环; 65 $^{\circ}$ C 10 s, 61 个循环。取一 PCR 产物在 2% 琼脂糖凝胶电泳回收后稀释 8 个浓度梯度制作 DNA 标准曲线,各样本的基因浓度结果直接由机器生成。每个样本的 iNOS 基因的浓度与其 β -actin 基因浓度的比值即为 iNOS mRNA 的相对表达量。

5.8 统计学方法 应用 SPSS 17.0 软件包进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较选用单因素方差分析,两组比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 3 组大鼠胰腺组织大体及病理学变化比较 (图 1) S 组在各时间点,胰腺组织无充血水肿及出血。M 组在造模完成后大体可见胰腺组织轻度肿胀,12 h 时见腹腔有血性腹水,胰腺出现出血、坏死,24 h 时见皂化斑形成。但 RHO 组较 M 组胰腺损伤减轻,胰腺出血坏死不如 M 组明显,有少量的皂化斑出现,腹腔血性腹水也较 M 组减少。病理切片见 S 组胰腺组织结构正常,无出血坏死及炎性细胞的浸润。M 组胰腺充血肿胀,胰腺间质和腺小叶大量炎性细胞浸润,部分腺泡组织呈弥漫性出血及坏死,胰周脂肪坏死,部分腺泡细胞溶解,只剩下解体细胞残留。而 RHO 组见胰腺仍充血肿胀,但间质只有少量的炎性细胞浸润,血管充血不如 M 组明显,仅有片状出血与坏死。

2 3 组大鼠肾脏组织大体及病理学变化比较 (图 2) 各组在造模完成时肾脏体积和外观无明显变化。造模完成后 24 h 肾脏病理切片见 M 组肾小管上皮细胞水肿,个别细胞坏死脱落进入管腔,管腔变窄、肾小球中度瘀血,血管周围见炎性细胞浸润。而 RHO 组病理切片见肾小管上皮细胞水肿不如 M 组明显,管腔轻度变窄,肾小球轻度瘀血,未见明显坏死细胞。

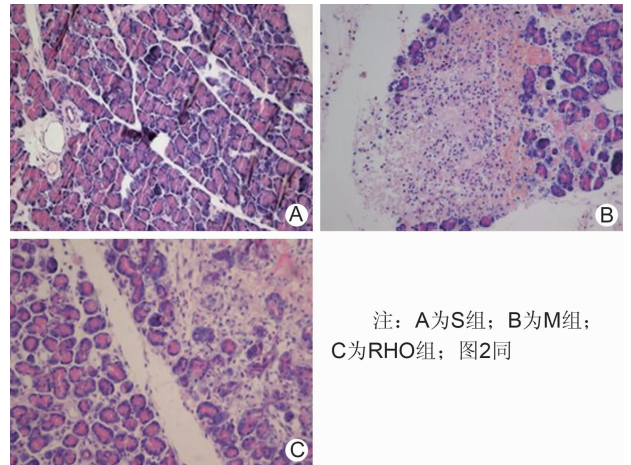


图 1 3 组大鼠胰腺组织病理变化情况 (HE 染色, $\times 400$)

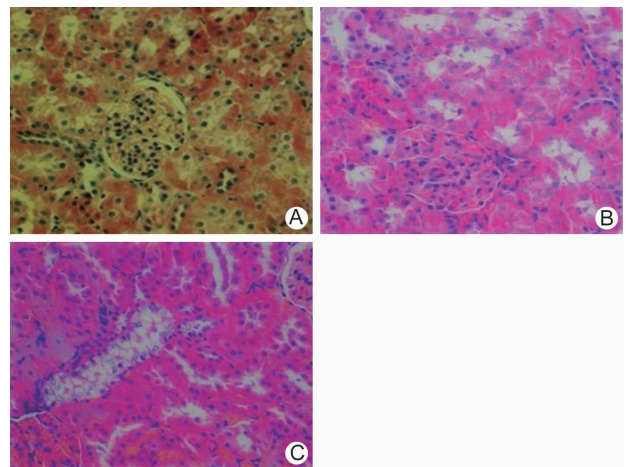


图 2 3 组大鼠肾脏组织病理变化情况 (HE 染色, $\times 400$)

3 3 组大鼠血清淀粉酶水平比较 (表 1) S 组血清淀粉酶在各时间点无明显变化, M 组血清淀粉酶较 S 组明显升高 ($P < 0.01$), 各时间点 RHO 组血清淀粉酶升高不如 M 组明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 3 组大鼠血清淀粉酶水平比较 (U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清淀粉酶		
		12 h	24 h	36 h
S	24	915.1 \pm 39.5	900.3 \pm 46.7	917.4 \pm 44.0
M	24	2 027.2 \pm 117.8*	3 658.7 \pm 173.7*	4 155.0 \pm 240.1*
RHO	24	1 575.0 \pm 72.6 Δ	3 313.7 \pm 137.6 Δ	3 656.8 \pm 162.4 Δ

注:与 S 组同期比较, * $P < 0.01$; 与 M 组同期比较, $\Delta P < 0.05$

4 3 组大鼠血清 Cr 及 BUN 结果比较 (表 2) 各时间点 S 组的 Cr 和 BUN 的检测值无明显变化。M 组较 S 组的 Cr、BUN 检测值升高明显 ($P < 0.01$), 但 RHO 组较 M 组的 Cr、BUN 的检测值升高幅度要小, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 3 组大鼠 Cr 与 BUN 结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间(h)	Cr($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)
S	8	12	60.8 ± 10.0	7.6 ± 1.4
	8	24	59.8 ± 9.9	7.9 ± 1.4
	8	36	62.3 ± 11.3	8.2 ± 1.6
M	8	12	115.0 ± 14.5*	12.7 ± 1.5*
	8	24	150.7 ± 13.2*	15.7 ± 1.4*
	8	36	164.3 ± 11.3*	18.5 ± 1.6*
RHO	8	12	82.0 ± 12.9 Δ	9.0 ± 1.1 Δ
	8	24	108.8 ± 14.4 Δ	11.8 ± 1.4 Δ
	8	36	128.3 ± 12.6 Δ	13.1 ± 1.5 Δ

注:与 S 组同期比较, * $P < 0.01$; 与 M 组同期比较, $\Delta P < 0.05$

5 3 组血清中细胞因子 IL-1 β 、IL-10 水平比较(表 3) M 组肾组织中血清中 IL-1 β 、IL-10 含量的表达量明显高于 S 组($P < 0.01$)。但在 RHO 组, IL-1 β 的表达量相对于 M 组下降明显, 而 IL-10 的表达量较 M 组明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 3 组大鼠 IL-1 β 与 IL-10 水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间(h)	IL-1 β	IL-10
S	8	12	51.6 ± 6.3	79.9 ± 5.7
	8	24	52.7 ± 6.1	84.3 ± 7.1
	8	36	51.0 ± 6.0	81.0 ± 6.0
M	8	12	352.1 ± 35.5*	140.3 ± 14.3*
	8	24	402.2 ± 33.1*	201.0 ± 15.4*
	8	36	469.4 ± 27.5*	242.6 ± 18.9*
RHO	8	12	219.1 ± 37.5 Δ	257.3 ± 21.1 Δ
	8	24	303.3 ± 27.9 Δ	334.5 ± 17.8 Δ
	8	36	357.6 ± 24.1 Δ	372.6 ± 21.4 Δ

注:与 S 组同期比较, * $P < 0.01$; 与 M 组同期比较, $\Delta P < 0.05$

6 3 组大鼠肾脏 iNOS mRNA 表达量比较(表 4) S 组肾组织中 iNOS mRNA 无表达, 而 M 组和 RHO 组肾组织中 iNOS mRNA 表达量又较 S 组明显升高($P < 0.01$), 但 RHO 组升高幅度较小, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 4 3 组大鼠肾脏 iNOS mRNA 表达量比较 ($\times 10^2, \bar{x} \pm s$)

组别	n	iNOS mRNA		
		12 h	24 h	36 h
S	24	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
M	24	29.3 ± 5.5*	44.4 ± 8.9*	70.3 ± 11.2*
RHO	24	18.0 ± 4.2 Δ	30.6 ± 6.7 Δ	50.3 ± 9.4 Δ

注:与 S 组同期比较, * $P < 0.01$; 与 M 组同期比较, $\Delta P < 0.05$

讨 论

SAP 肾损伤的因素很多, 常见原因有微循环障碍、内毒素、细胞因子、氧自由基、电解质紊乱、胰源性肾毒、高尿酸血症等, 但 SAP 肾损伤中微循环障碍所导致的一氧化氮(NO)过量生成在 SAP 肾损伤中起

到主要的作用^[6], 一氧化氮合酶(NOS)是机体内 NO 生成的主要限速酶^[7], NO 产生量的多少主要受到 NOS 的调控, NOS 通过催化 L-精氨酸(L-Arg), 把 L-Arg 降解为胍氨酸并释放出 NO。红景天具有活血化瘀的作用, 可以改善血液黏度、减小血流阻力, 减轻肾脏的微循环障碍减少氧自由基的产生达到治疗 SAP 肾损伤的作用, 其治疗机制可能是通过红景天的抗氧化作用和机体免疫调节作用实现。

NOS 可以分为结构型(cNOS)和诱导型(iNOS), 前者又分为内皮细胞型(eNOS)和神经元型(nNOS)。eNOS 广泛分布于心、肾及血管内皮细胞, 主要负责 NO 的基础合成, 满足机体对 NO 的生理需要量。iNOS 为一种机体内重要的促炎性酶, 在正常生理条件下不表达^[8]。NOS 是一种血红素蛋白, 激活位点上需要两个血红素分子^[9]。由于当机体发生 SAP 时, 红细胞受内毒素、促炎性细胞因子、胰蛋白酶等的共同作用, 同时还伴有血小板活化因子(PAF)、血栓素 A2(TXA2)的促凝物质的影响, 血液黏度的增加, 以及机体处于缺氧状态, 红细胞的受到的破坏相对增加, 机体内的血红素浓度也相应的增加, iNOS 被激活。NOS 又属于细胞色素 P450 酶, P450 酶在肝和肾上腺的微粒体中含量最多, 在其他组织的线粒体内膜上也存在。当 SAP 进一步发展时, 由于细菌的感染、氧自由基的生成增加, P450 酶的表达量也相应增加, 因此 iNOS 酶的生成量也相应的增加, 也可以促进内皮细胞生成大量的 NO。NO 的生物活性多样, 不同的浓度具有不同的生物效应。低浓度时能扩张血管, 改变血管通透性, 改善微循环以及减少多种促炎症因子的表达, 减少全身炎症反应。高浓度时可以强烈舒张肾皮质和肾髓质的微小血管, 导致微小血管的内皮间隙增宽, 血管通透性改变, 大量炎症损伤因子与内皮细胞的相互作用, 促使大量活性氧弹性蛋白酶和溶酶体酶释放, 激活补体, 对肾小球及肾小管血管内皮细胞产生损害, 导致肾脏内血管出现瘀血及出血, 肾小球及肾小管细胞出现充血水肿以及坏死。NO 过量生成还可以与呼吸链复合体 III 所释放的超氧化物结合形成过氧化亚硝酸盐, 对线粒体造成损伤^[10]; 而且局部过量的 NO 与氧自由基相互作用后对肾组织细胞起直接毒性作用^[11]。因此在模型组中, 肾小球及肾小管的细胞充血水肿甚至坏死, 肾脏功能受到严重损害, Cr 和 BUN 的值相对于正常对照组明显升高。在 RHO 组中, 由于红景天含有铜-锌-SOD 与锰-SOD 是很好的氧自由基的清除剂^[12], 能提高细胞内 SOD 的量, 清除部分氧自由基, 细胞内氧自由的量相应减少, 肾脏受到氧自由基的损伤减轻。而且肾脏在红景

天的抗凝^[13]、抗缺氧作用下血液黏稠度下降,肾脏小血管扩张,肾脏微循环得到很好的保护,血红素生成量减少,iNOS mRNA 的表达也明显下降($P < 0.01$)。在 RHO 组中大鼠肾脏组织 iNOS mRNA 的表达受到了明显的抑制,故红景天可以通过下调 iNOS mRNA 的表达,减少机体产生大量的 NO,抑制大量 NO 的生成对肾脏细胞的破坏作用。故在 RHO 组中肾功能得到了很好的保护,血 Cr 和 BUN 的值相对于 M 组得到了明显的下降($P < 0.05$),病理损伤也明显减轻,无明显的坏死脱落的细胞和炎细胞的浸润。

红景天的机体免疫调节作用。由于 SAP 发生时,机体常出现革兰氏阴性菌感染^[14]所释放出大量的内毒素及促炎性因子(如 TNF- α 、IL-1、IL-6 等)。内毒素可以促使单核巨噬细胞释放,刺激粒细胞的活化,活化了的粒细胞与内皮细胞黏附刺激巨噬细胞功能的激活,释放出活性氧自由基、蛋白酶和水解酶。大量炎性介质的活化和氧自由基产生可以互相起协同作用造成肾脏细胞膜的损伤,而且大量活化了的炎性细胞黏附在肾脏血管内皮上进一步造成了肾毛细血管壁的严重受损。同时由于血液黏度的增加,促进微循环血栓的形成,加之机体的低血容量加重了肾血容量灌注不足,进一步加重肾损伤^[15]。红景天可以通过抑制促炎性因子的释放,促进抗炎性因子的释放调节机体的免疫再平衡达到治疗目的。在 RHO 组中促炎性细胞因子 IL-1 的表达受到明显的抑制,表达量明显减少;而抗炎因子 IL-10 却得到了进一步的激活,血清中的表达明显升高($P < 0.01$),很好地证明了红景天的免疫调节作用。抗炎性因子 IL-10 表达不断增强,不但可以抑制炎性因子的表达,而且还可以通过诱导合成促炎性因子拮抗剂来发挥对促炎性因子的抵抗作用^[16]。

总之,红景天主要通过抑制促炎性因子 IL-1 的表达,促进抗炎性因子 IL-10 表达,调节机体的免疫再平衡;下调 iNOS mRNA 的表达,抑制大量 NO 的产生以及氧自由基的生成对细胞的损害作用来保护肾小球和肾小管免受损伤因子的进一步损害,维持了正常的肾脏功能,对肾脏起到很好的保护作用。但红景天对 SAP 的保护作用还有其他机制的共同参与,还需要更进一步的阐述。在此次实验中,红景天治疗 SAP 肾损伤的大鼠模型取得了较好的实验效果,但红景天用于 SAP 相关性肾损伤治疗还处于探索阶段,还需要更多的实验的研究来证实它的有效性及安全性。

参 考 文 献

[1] 高秀芳,施海明,山纓,等.红景天对低氧条件下内皮细

胞 HIF-1 α 、HIF-2 β 和 VEGF 表达的影响[J].中华中医药杂志,2010,25(4):582-585.

- [2] 刘江正,海春旭,梁欣.红景天醇提取物对乙醇诱导 QZG 细胞氧化损伤的保护作用[J].癌变·畸变·突变,2011,23(2):81-86.
- [3] 覃华,杜小燕,韩燕,等.红景天苷对荷瘤小鼠抗肿瘤活性和免疫功能的研究[J].科学技术与工程,2011,11(28):47-49.
- [4] Kormosh N, Laktionov K, Antoshechkina M. Effect of a combination of extract from several plants on cell-mediated and humoral immunity of patients with advanced ovarian cancer[J]. Phytother Res, 2006, 20(5):424-425.
- [5] 李之令,张东,刘江伟,等.胰头夹闭术致大鼠重症急性胰腺炎相关性肾损伤动物模型的建立[J].中国急救医学,2014,34(3):251-254.
- [6] Zhang Y, Shi CX, Li YX. Effect of *Salviae Miltiorrhizae* on mRNA expression of inducible nitric oxide synthase and organ injury in rats with severe acute pancreatitis[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2005, 25(11):1012-1015.
- [7] 查锡良,周春燕主编.生物化学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2008:371-374.
- [8] 王淳,林大勇,董秀,等.加味桃核承气汤对 A β 损伤大鼠脑组织 NOS 和 iNOS 表达的影响[J].时珍国医国药,2012,23(5):1178-1179.
- [9] 付兴华,邓艳丽,卢鹤翔,等.弥漫性脑损伤后 SD 大鼠内耳 HO-1、iNOS 蛋白与 mRNA 的表达[J].中国煤炭工业医学杂志,2012,15(9):1407-1410.
- [10] Kozhukhar AV, Yasinska IM, Sumbayev VV. Nitric oxide inhibits HIF-1alpha protein accumulation under hypoxic conditions: implication of 2-oxoglutarate and iron[J]. Biochimie, 2006, 88(5):411-418.
- [11] Liebertthal W. Biology of ischemic and toxic renal tubular cell injury: role of nitric oxide and the inflammatory response[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 1998, 7(3):289-295.
- [12] 张欣,隋汝波.红景天对大鼠缺血再灌注后细胞因子的影响[J].中国新药杂志,2008,17(6):472-473.
- [13] 严天华,杨伟,王秋娟,等.红景天对正常动物血小板聚集的影响[J].中国药科大学学报,2008,39(5):453-456.
- [14] 孟中良,张培建.重症急性胰腺炎相关性肾损伤的发病机制及防治[J].国际外科学杂志,2010,37(4):263-266.
- [15] Novovic S, Andersen AM, Ersboll AK, et al. Proinflammatory cytokines in alcohol or gallstone induced acute pancreatitis. A prospective study[J]. J Oncol Pract, 2009, 10(3):256-262.
- [16] Morre KW, de waal Malefyt R, Coffman RT, et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor[J]. Annu Rev Immunol, 2001, 19(2):683.

(收稿:2013-12-25 修回:2015-03-14)