

丹参酮 II A 对重症急性胰腺炎肺损伤大鼠炎性细胞因子的影响

刘明东 沈永华

摘要 **目的** 探讨丹参酮IIA对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)肺损伤(lung injury, LI)大鼠的改善作用及其可能机制。**方法** 予SD大鼠注射牛磺胆酸钠建立SAP模型(简称SAP组),并在此基础上给予丹参酮IIA(sodium tanshinone II A sulfonate, STS)干预(简称STS组),同时设立假手术对照组(简称SO组),每组24只大鼠。观察各组大鼠的生存状态、肺脏湿干重比、MPO试剂盒测定肺组织髓过氧化物酶(MPO)活性、Hofbauer方法测定肺组织病理损伤、采用ELISA方法测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)、采用免疫组化方法测定细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达水平。**结果** SAP组大鼠生存状态恶化,肺脏湿干重比、肺组织MPO活性、肺组织病理损伤评分以及细胞因子TNF- α 、IL-1 β 和ICAM-1均明显高于SO组,而与SAP组比较,STS组大鼠生存状态好转,肺脏湿干重比、肺组织MPO活性、肺组织病理损伤评分及TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1水平均明显下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 丹参酮IIA对大鼠SAPLI有明显改善作用,其机制可能与改变肺脏细胞因子水平、减轻肺脏炎性细胞浸润有关。

关键词 重症急性胰腺炎肺损伤;丹参酮IIA;肿瘤坏死因子- α ;白细胞介素-1 β ;细胞间黏附分子-1

Effect of Tanshinone II A on Cytokines of Rats with Severe Acute Pancreatitis Lung Injury LIU Ming-dong and SHEN Yong-hua Department of Gastroenterology, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing (210008)

ABSTRACT **Objective** To explore the effect of Tanshinone II A on severe acute pancreatitis (SAP) lung injury (ALI) rats and its possible mechanism. **Methods** SD rats were injected with sodium taurocholate to induce SAP group, and then intervened with sodium tanshinone II A sulfonate (STS group). Simultaneously a sham-operation group (SO group) was set up. There were 24 rats in each group. The survival state and wet-to-dry weight ratio of lung tissues were observed. Activities of myeloperoxidase (MPO) in lung were determined by MPO reagent kit. Pathologic changes of lung tissues were determined by Hofbauer method. Expression levels of three cytokines, TNF- α , IL-1 β , and intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) were detected by ELISA. **Results** The survival state of rats in the SAP group was deteriorated. The wet-to-dry weight ratio, MPO activities, pathologic changes in lung tissues, and expression levels of TNF- α , IL-1 β , and ICAM-1 increased significantly more in the SAP group than in the SO group ($P < 0.05$). Compared with those in the SAP group, the survival state of rats in the STS group was improved; the wet-to-dry weight ratio, MPO activities, pathologic changes in lung tissues, and expression levels of TNF- α , IL-1 β , and ICAM-1 obviously decreased in the STS group ($P < 0.05$). **Conclusion** Tanshinone II A had remarkable effect on SPA LI rats, which might be associated with changing cytokines levels and attenuating infiltration of lung inflammatory cells.

KEYWORDS severe acute pancreatitis lung injury; Tanshinone II A; tumor necrosis factor- α ; interleukin-1 β ; intercellular cell adhesion molecule-1

基金项目:南京市医学科技发展项目(No.YKK11086)

作者单位:南京大学医学院附属鼓楼医院消化科(南京 210008)

通讯作者:刘明东, Tel:025-83106666 转 61319, E-mail:njglyy@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.11.1361

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种常见的急腹症,其中重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病情凶险,病死率高,不仅表现为胰腺局部的炎症,而且常常涉及全身多个器官。而肺损伤(lung injury, LI)是 SAP 的常见并发症,被认为是 SAP 早期死亡的首要原因^[1]。中药丹参味苦,性微寒,归心、肝经,具有祛瘀止痛、活血通经、清心除烦的作用,临床广泛应用于心脑血管疾病的治疗^[2]。丹参酮 II A(sodium tanshinone II A sulfonate, STS)是中药丹参的最主要有效成分,是丹参的水溶性复合物。STS 具有抗炎作用^[3,4],但其对 SAP LI 有无疗效,目前尚未见报道。为此笔者采用牛磺胆酸钠诱导的 SAP 大鼠模型^[5,6],应用 STS 实施干预,观察 STS 对 SAP 大鼠胰腺和肺组织损伤是否具有保护作用,并通过检测肺组织中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)水平初步探讨相关机制,为 STS 应用于 SAP LI 的临床治疗提供理论依据。

材料与方法

1 动物 雄性 Sprague-Dawley (SD) 品系大鼠 72 只,6 周龄,体重 200~250 g,购自浙江省实验动物中心,于无特殊病原体(SPF)条件下饲养。动物合格证号 2009A122。

2 药物 牛磺胆酸钠(美国 Sigma 公司),使用前配制成 5% 的溶液;丹参酮 II A 注射液(主要成分:丹参酮 II A 磺酸钠,2 mL:10 mg/支,上海第一生化药业有限公司,批号:H31022558);盐酸氯胺酮注射液(主要成分:盐酸氯胺酮,2 mL:0.1 g/支,江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:H32022820)。

3 试剂 MPO 试剂盒(南京建成生物工程研究所);大鼠 TNF- α 、IL-1 β ELISA 试剂盒(德国 Bender 公司);兔抗大鼠 ICAM-1 多克隆抗体(美国 Legend 公司)。

4 仪器 Xw80A 漩涡混合器(宁波新芝生物科技股份有限公司);磁力搅拌器(上海浦江分析仪器厂);低速离心机(Varifuge3.0, Megafuge1.0, Germany);超速离心机(Centrifuge5415D, Eppendorf, Germany);超速低温离心机(Beckman Coulter, Allegra TM-22R Centrifuge, Germany);分光光度计(Beckman, DU640, Germany);HP 计(Beckman);电泳仪(Bio-Rad, Powerpac Basic,

U.S.A);凝胶成像和分析系统(UVP, Beckman/UV Transiluminator, U.S.A);解剖光学显微镜(Olympus, Japan)。

5 方法

5.1 SAP LI 模型建立及药物干预 将 72 只大鼠按体重分层随机分为 3 组,每组 24 只,分别为假手术对照组(简称 SO 组)、重症急性胰腺炎组(SAP 组)和丹参酮 II A 干预组(STS 组)。72 只 SD 大鼠模型制备前 12 h 禁食,2 h 禁饮。SAP 及 STS 组 48 只 SD 大鼠予以氯胺酮(100 mg/kg)腹腔注射麻醉后,取上腹正中切口逐层入腹,暴露胰腺及十二指肠,在近肝门处找到胆总管,用动脉夹夹闭,再用 4 号半头皮针经十二指肠壁、十二指肠乳头穿刺入胆胰管 0.5 cm,以 1 mL/kg 的剂量、0.2 mL/min 的速度注入 5% 无菌牛磺胆酸钠,用动脉夹夹闭靠近十二指肠乳头的胆胰管远端,5 min 后可见胰腺肿胀、充血,去除动脉夹使胆胰管复通,用纱布压迫穿刺孔,检查无胆漏后关腹,大鼠 SAP 模型制备完成;SO 组大鼠开腹后仅做十二指肠翻动并触摸胰腺数;STS 组在造模前 30 min 腹腔注射丹参酮 II A(20 mg/kg),其他操作同 SAP 组次^[5,6]。每组在术后 3、6、12、24 h 4 个时间点,各取 6 只大鼠,处死大鼠采集血液及胰腺和肺组织样本。

5.2 观察指标及检测方法

5.2.1 大鼠生存状态 采用 Zealongals 标准(5 分制)评价各组大鼠的生存状况,介于两者之间取平均分。A:正常大鼠,活动自如(5 分);B:意识清醒,呼吸平稳,对外界刺激反应较敏锐,能站立行走,但步态较缓慢,不及正常大鼠,处于亚正常状态(4 分);C:意识清醒,不能四肢站立行走,可有自主爬行能力(3 分)或有头部自主活动(2.5 分);D:嗜睡,呼吸较急促、浅快,呼吸动度可,对锐性疼痛刺激或有较好反应(2 分),或反应迟钝、背毛明显耸立(1.5 分);E:昏迷、静卧不动,只有微弱的腹式呼吸运动(浅慢),或明显节律紊乱、对外界刺激无明显反应,或极度迟钝、背毛耸立(1 分);F:死亡(0 分)。

5.2.2 肺脏湿干重比 取右肺上叶滤纸吸干表面的渗液及血迹称重后,将其置于 80 ℃ 的烤箱中连续烘烤 72 h 至恒重,测定干组织重量,以组织湿/干重比反映组织水肿程度。

5.2.3 肺组织 MPO 活性测定 具体操作参照试剂盒说明书。

5.2.4 肺组织病理学损伤变化 肺组织用石蜡包埋,行 4 μ m 切片,由两名经验丰富的病理科医师盲法条件下阅片。肺组织的病理学损伤评分标准参照

Hofbuaer B 方法^[7],观察水肿、炎性细胞浸润和出血对肺脏损伤进行病理学计分,以上述 3 项之和为肺脏损伤评分,总分为 9 分。每张切片随机计 5 个视野,取其平均分作为该切片的病理损伤评分,代表其损伤程度。

5.2.5 肺组织 TNF-α、IL-1β 水平测定 大鼠死后快速切取肺组织,取右肺下叶约 100 mg 置于液氮中,-80 ℃ 保存备用。检测前准确称取肺组织重量,以去离子水为匀浆介质,按重量体积比为 1:19 将其制备成 5% 的组织匀浆。参照 ELISA 试剂盒说明书测定肺组织 TNF-α、IL-1β 水平。

5.2.6 ICAM-1 蛋白表达 免疫组织化学染色观察 ICAM-1 蛋白在肺组织中的表达。一抗采用兔抗大鼠 ICAM-1 多克隆抗体,二抗为羊抗兔多克隆抗体。光镜下观察,胞膜和间质呈棕黄色为阳性,阳性积分计算方法:随机观察 3 个高倍视野,分别计算阳性细胞数 N1、总细胞数 N,同时进行阳性细胞着色强度 (F) 判断:浅黄色为 1 分,黄色为 2 分,棕黄色为 3 分,最终的阳性积分 = N1/N × F^[7]。

5.3 统计学方法 应用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组比较采用单因素方差分析,组间比较采用 SNK 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠生存状况评分比较(表 1) 各组大鼠均未见死亡发生,SAP 组在各时间点的生存状况评分均不及 SO 组($P < 0.05$)。STS 组预处理后在各时间点 SAP 大鼠的生存状况评分增高($P < 0.05$),且在观察时间内保持相对稳定,但仍低于 SO 组大鼠的生存状况评分($P < 0.05$)。

2 各组大鼠肺脏湿干重比较(表 2) SAP 组在各时间点的肺脏湿干重比均显著高于 SO 组($P < 0.05$),STS 预处理后显著改善了 SAP 大鼠肺组织的水肿情况,STS 组各时间点的湿干重比均低于 SAP 组($P < 0.05$),但仍高于 SO 组($P < 0.05$)。

3 各组大鼠肺组织 MPO 活性比较(表 3) SO 组肺组织 MPO 活性维持在较低水平,SAP 组大鼠肺组织中 MPO 活性在各时间点均高于 SO 组($P < 0.05$),STS 组各时间点肺组织 MPO 活性仍然高于 SO 组($P < 0.05$),但与 SAP 组比较,均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4 各组大鼠肺组织病理学损伤评分比较(表 4) SO 组肺组织水肿、炎性细胞浸润、出血及损伤总分均为 0。SAP 组肺组织水肿、炎性细胞浸润、出血和组织损伤总评分在造模后 3 h 即升高,12 h 达到峰值,持

表 1 各组大鼠生存状况评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	生存状况评分			
	3 h	6 h	12 h	24 h
SO	4.10 ± 0.31 (6)	4.28 ± 0.26 (6)	4.50 ± 0.21 (6)	4.36 ± 0.41 (6)
SAP	1.54 ± 0.46 (6) *	1.13 ± 0.91 (6) *	1.69 ± 0.64 (6) *	1.42 ± 0.66 (6) *
STS	2.35 ± 0.68 (6) *△	2.58 ± 0.69 (6) *△	2.54 ± 1.16 (6) *△	2.18 ± 1.09 (6) *△

注:与 SO 组同期比较,* $P < 0.05$;与 SAP 组同期比较,△ $P < 0.05$;括号内数据为样本数;下表同

表 2 各组大鼠肺脏湿干重比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	肺脏湿干重比			
	3 h	6 h	12 h	24 h
SO	2.79 ± 0.10 (6)	2.82 ± 0.23 (6)	2.77 ± 0.11 (6)	2.71 ± 0.13 (6)
SAP	3.52 ± 0.42 (6) *	3.96 ± 0.15 (6) *	4.53 ± 0.08 (6) *	4.26 ± 0.12 (6) *
STS	1.57 ± 0.09 (6) *△	2.74 ± 0.22 (6) *△	3.25 ± 0.16 (6) *△	3.01 ± 0.38 (6) *△

表 3 各组大鼠肺组织 MPO 活性比较 (U/g 湿重, $\bar{x} \pm s$)

组别	MPO 活性			
	3 h	6 h	12 h	24 h
SO	9.33 ± 0.56 (6)	10.22 ± 0.43 (6)	9.84 ± 0.23 (6)	10.11 ± 0.48 (6)
SAP	27.54 ± 0.76 (6) *	29.76 ± 0.77 (6) *	34.74 ± 0.83 (6) *	33.94 ± 0.61 (6) *
STS	20.13 ± 0.39 (6) *△	22.34 ± 0.55 (6) *△	19.65 ± 1.26 (6) *△	24.84 ± 0.71 (6) *△

续至 24 h ($P < 0.05$)。STS 组大鼠肺组织水肿、炎性细胞浸润、出血和损伤总积分虽仍有升高,但与 SAP 组比较,各时间点的各项指标均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 4 各组大鼠肺组织病理学损伤评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)						
组别	<i>n</i>	时间	水肿	炎性细胞浸润	出血	总分
SO	24	3 h	0	0	0	0
		6 h	0	0	0	0
		12 h	0	0	0	0
		24 h	0	0	0	0
SAP	24	3 h	1.2±0.2 *	1.4±0.2 *	0.7±0.2 *	3.2±0.4 *
		6 h	1.8±0.3 *	2.1±0.3 *	1.4±0.3 *	4.8±0.7 *
		12 h	2.5±0.4 *	2.7±0.4 *	2.1±0.4 *	7.7±0.3 *
		24 h	2.4±0.2 *	2.4±0.2 *	1.9±0.2 *	6.7±0.7 *
STS	24	3 h	0.8±0.1 *△	0.9±0.1 *△	0.5±0.1 *△	2.3±0.3 *△
		6 h	1.3±0.2 *△	1.3±0.2 *△	1.0±0.2 *△	3.5±0.2 *△
		12 h	2.0±0.3 *△	2.1±0.3 *△	1.5±0.3 *△	6.3±0.7 *△
		24 h	1.7±0.3 *△	1.7±0.3 *△	1.3±0.3 *△	5.1±0.3 *△

5 各组大鼠肺组织细胞因子水平比较(表 5)
SAP 组各时间点肺组织细胞因子水平均显著高于 SO 组($P < 0.05$), STS 组预处理后各时间点 TNF- α 、IL-1 β 水平虽仍高于 SO 组,但均低于 SAP 组($P < 0.05$)。

表 5 各组大鼠肺组织细胞因子水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)				
组别	n	时间	TNF- α	IL-1 β
SO	24	3 h	89.4 ± 11.2	70.3 ± 21.2
		6 h	92.6 ± 15.8	89.3 ± 23.5
		12 h	91.4 ± 19.5	84.3 ± 16.4
		24 h	104.5 ± 20.6	86.7 ± 12.1
SAP	24	3 h	338.5 ± 32.8*	231.2 ± 19.3*
		6 h	434.5 ± 33.4*	254.4 ± 24.2*
		12 h	597.3 ± 36.3*	389.2 ± 33.2*
		24 h	575.3 ± 32.9*	357.4 ± 28.3*
STS	24	3 h	253.8 ± 22.3* Δ	174.3 ± 15.2* Δ
		6 h	337.6 ± 22.3* Δ	211.4 ± 17.5* Δ
		12 h	392.3 ± 22.5* Δ	297.7 ± 21.4* Δ
		24 h	385.5 ± 32.6* Δ	277.9 ± 15.6* Δ

6 各组大鼠肺组织中 ICAM-1 表达比较(图 1, 表 6)
SAP 组在各时间点的肺组织 ICAM-1 表达均显著高于 SO 组($P < 0.05$), STS 组预处理后在各时间点均显著降低了 SAP 大鼠肺组织的 ICAM-1 表达($P < 0.05$),但仍明显高于 SO 组大鼠($P < 0.05$)。

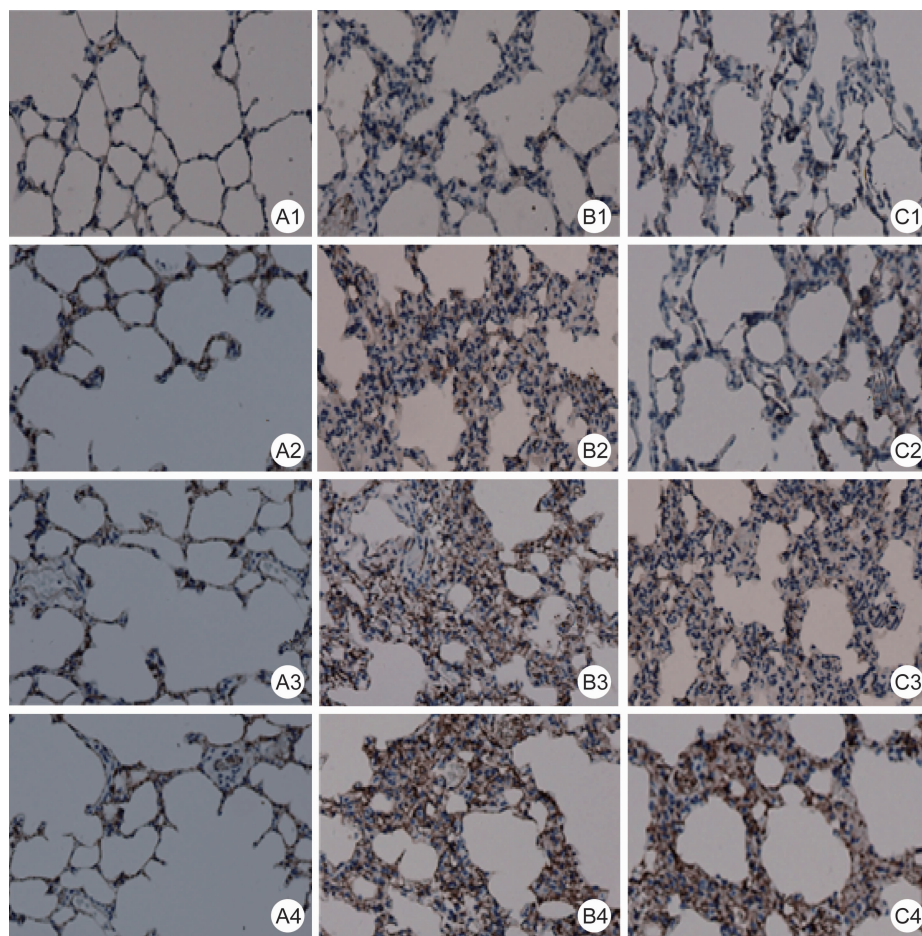
表 6 各组大鼠肺组织中 ICAM-1 表达比较 (分值, $\bar{x} \pm s$)				
组别	ICAM-1 阳性积分			
	3 h	6 h	12 h	24 h
SO	0.11 ± 0.11(6)	0.17 ± 0.11(6)	0.14 ± 0.12(6)	0.16 ± 0.09(6)
SAP	0.80 ± 0.22(6)*	1.04 ± 0.27(6)*	1.44 ± 0.32(6)*	1.22 ± 0.26(6)*
STS	0.63 ± 0.15(6)* Δ	0.82 ± 0.19(6)* Δ	1.01 ± 0.23(6)* Δ	0.96 ± 0.31(6)* Δ

讨 论

SAP 是临床常见疾病,可引起全身多脏器功能衰竭。SAP LI 是其早期最主要的并发症和死亡原因,其临床特点和病理变化类似于急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),以肺毛细血管壁和肺泡壁的损害为特征。有研究报道,在 SAP 发病 1 周内的死亡病例中,SAP LI 占 50% 以上^[1]。近年来,虽然不断出现有关 AP 的新理论和新治疗应用于临床,但 SAP 的病死率仍然居高不下,究其原因,就是在于未能有效预防和治疗 SAP LI。所以,对于 SAP LI 的治疗必须探索新的策略。

丹参酮 II A 是临床常用药物,近年来多项研究证实它具有抗炎作用。它能抑制脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导库普弗细胞(Kupffer cells, KC)分泌 TNF- α 、IL-8,并有升高 IL-6 的效应,对 LPS 诱导肝细胞损伤起修复与保护作用^[8]。同时丹参酮 II A 预防性给药能抑制脑缺血-再灌注损伤过程中的炎症反应^[9];在 RAW264.7 巨噬细胞系,丹参酮 II A 还能抑制 LPS 引起的促炎介质如一氧化氮(NO)、TNF- α 、IL-1 β 等的产生^[10]。另外,它能增加细胞内活性氧族(reactive oxygen species, ROS)的产生,进而诱导血红素加氧酶(hemeoxygenase-1, HO-1)的表达^[11]。丹参酮 II A 的抗炎作用还表现在对氧化氢处理的脐静脉内皮细胞系与 LPS 攻击的免疫细胞的保护作用上^[12-14]。鉴于丹参酮 II A 的抗炎作用,已有研究证实其对于 LI 具有治疗作用。在丹参酮IIA 治疗 LPS 所致大鼠 LI 的研究中,人们发现应用丹参酮 II A 可以减轻多形粒细胞(PMN)在肺组织中的浸润,抑制肺组织中磷脂酶 A2 的活性,显著减轻肺组织的病理学损伤^[14]。

本实验中,笔者认为丹参酮 II A 对 SAP LI 有治疗作用。首先,应用丹参酮 II A 可以改善 SAP LI 大鼠的生存状态。通过对大鼠生存状态的评价笔者发现,虽然 STS 组大鼠生存状态的积分仍然低于 SO 组,但是与 SAP 组比较已有显著提高,反映出丹参酮 II A 对 SAP LI 大鼠生存状态的改善作用。其次,笔者



注:A 为 SO 组,其中 A1、A2、A3、A4,分别为 3、6、12、24 h; B 为 SAP 组,其中 B1、B2、B3、B4,分别为 3、6、12、24 h; C 为 STS 组,其中 C1、C2、C3、C4,分别为 3、6、12、24 h

图 1 各组大鼠各时间段肺组织 ICAM-1 免疫组织化学染色结果 (×200)

发现丹参酮 II A 可以减轻 SAP LI 大鼠的肺水肿。研究表明应用丹参酮 II A 后,肺脏湿干重比与 SAP 组比较有显著下降,说明丹参酮 II A 可以减轻 SAP LI 的肺水肿。第三,丹参酮 II A 可以减少 SAP LI 肺组织中性粒细胞的浸润,下调炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 ICAM-1 的表达水平。通过对 3 组大鼠肺脏 MPO 活性测定发现,丹参酮 II A 可以显著降低 SAP LI 大鼠肺组织中 MPO 的活性,间接反映其可降低肺组织中炎性细胞的浸润。TNF- α 、IL-1 β 是重要的炎性因子,参与 LI 的发病。MPO、ICAM-1 在 LI 起病 3 h 后即可增高,在 LI 的发病过程中起着重要的作用^[15,16]。丹参酮 II A 可降低炎性细胞浸润、下调炎性因子水平,因此其可能通过上述机制改善 SAP LI。最后,在对肺组织的病理学评价中,我们发现在造模后的各时间点 STS 组肺组织的水肿、炎症、出血评分及病理损伤总评分均较 SAP 组显著下降,从病理学上印证了丹参酮 II A 对 SAP LI 的治疗作用。

总之,笔者认为丹参酮 II A 可以通过降低肺组

织中的 MPO 活性,减少中性粒细胞向肺组织的浸润,同时下调肺组织中 TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 等细胞因子的水平,从而改善大鼠的生存状态,减轻肺组织水肿,减轻肺组织的病理损伤程度,实现治疗 SAP LI 的目的,这一发现为 SAP LI 的治疗指出了新的方向。

参 考 文 献

- [1] Bhatia M. Inflammatory response on the pancreatic acinar cell injury[J]. Scand J Surg, 2005, 94 (2): 97 - 102.
- [2] Liu YL, Liu GT. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation by salvianolic acid-A [J]. Acta Pharm Sin, 2002, 37 (2): 81 - 85.
- [3] 贾连群,冯峻屹,杨关林,等.丹参酮 II A 对 LPS 诱导 EAhy926 细胞 TLR4 和 TNF- α 的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27 (7): 733 - 735.
- [4] 李一龙,李蕾,王发龙,等.丹参酮 II A 抑制脂多糖诱导后巨噬细胞 HMGB1 的释放[J]. 中华中医药杂志,

- 2011, 26(9): 2059–2061.
- [5] Gavin O'Brien, Conor J, Desmond C, et al. Cyclooxygenase-2 plays a central role in the genesis of pancreatitis and associated lung injury[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2005, 4(1): 126–129.
 - [6] 熊玉霞, 周业江, 孟宪丽, 等. 急性胰腺炎相关性肺损伤模型的建立[J]. *医学论坛杂志*, 2009, 30(5): 7–8.
 - [7] Hofbauer B, Saluja AK, Bhatia M, et al. Effect of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase on two models of experiment acute pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 1998, 115(5): 1238–1247.
 - [8] 胡咏武, 王胜春, 李哲. 丹参酮 II A 对 LPS 等诱导的肝细胞损伤及枯否细胞释放细胞因子的作用[J]. *中国药理学通报*, 2005, 21(12): 1482–1486.
 - [9] Hu XM, Zhou MM, Hu M, et al. The effects of sodium aescinate on inflammatory process induced by focal cerebral ischemia reperfusion in rats[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2006, 22(4): 436–440.
 - [10] Choi HS, Cho DI, Choi HK, et al. Molecular mechanisms of inhibitory activities of tanshinones on lipopolysaccharide-induced nitric oxide generation in RAW 264.7 cells[J]. *Arch Pharm Res*, 2004, 27(12): 1233–1237.
 - [11] Chen TH, Hsu YT, Chen CH, et al. Tanshinone II A from *Salvia Miltiorrhiza* induces hemeoxygenase-1 expression and inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide expression in RAW 264.7 cells[J]. *Mitochondrion*, 2007, 7(1–2): 101–105.
 - [12] Lin R, Wang WR, Liu JT, et al. Protective effect of Tanshinone II A on human umbilical vein endothelial cell injured by hydrogen peroxide and its mechanism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 108(2): 217–222.
 - [13] Kang BY, Chung SW, Kim SH, et al. Inhibition of interleukin-12 and interferon-gamma production in immune cells by tanshinones from *Salvia Miltiorrhiza* [J]. *Immunopharmacology*, 2000, 49(3): 355–361.
 - [14] 许敏, 李志超, 董明清, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠对脂多糖致小鼠急性肺损伤的预防与治疗作用及其机制[J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(4): 477–481.
 - [15] Zhang LL, Zhao ZG, Niu CY, et al. Exogenous normal lymph alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through lessening the adhesion molecule1 [J]. *Acta Cir Bras*, 2014, 29(5): 287–291.
 - [16] Reino DC, Pisarenko V, Palange D, et al. Trauma hemorrhagic shock-induced lung injury involves a gut-lymph-induced TLR4 pathway in mice [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e14829.

(收稿: 2014–06–25 修回: 2015–07–30)

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

近日, 中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号, 可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、*Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息, 同时可查看两本期刊的全文信息, 欢迎广大读者订阅。

