

## 小檗碱改善流感病毒性肺炎小鼠肺血管通透性的作用及机制\*

吴莹<sup>1</sup> 李季倩<sup>1</sup> 孟建<sup>2</sup> 路广林<sup>1</sup> 郝钰<sup>1△</sup>

(1 北京中医药大学医学病原系 北京 100029 2 北京市王府中西医结合医院 北京 102209)

**摘要** 目的 观察小檗碱对流感病毒感染所致病毒性肺炎小鼠肺血管通透性的影响,并探讨其作用机制。方法: BALB/c 小鼠 108 只随机分为 3 组,正常组、模型组、小檗碱组。25  $\mu$ L 50LD<sub>50</sub> 病毒液滴鼻建立流感病毒感染的小鼠肺炎模型。感染后 1 h,正常组和模型组予以双蒸水灌胃,小檗碱组予药物 0.005 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 腹腔注射,各组均给药 2 次/d,连续给药 5 d。感染后的 2 d、4 d、6 d 处死小鼠,肺组织称重以检测肺含水量;1%伊文氏兰 5 mL/kg 尾静脉注射检测肺血管通透性;Bicinchoninic acid (BCA)法检测肺泡灌洗液(BALF)中蛋白含量;放免法或酶免法测定肺组织中 PGE<sub>2</sub>、PLA<sub>2</sub> 及 LT-B<sub>4</sub> 含量。结果 病毒感染后,模型组肺含水量持续升高,肺血管通透性及 BALF 蛋白含量在感染后第 4 天开始明显升高,小檗碱降低了肺含水量、肺血管通透性及 BALF 蛋白含量(P<0.01)。模型组肺组织中 PGE<sub>2</sub>、PLA<sub>2</sub>、LT-B<sub>4</sub> 的含量明显升高,小檗碱不同程度地抑制了 PGE<sub>2</sub>、PLA<sub>2</sub>、LT-B<sub>4</sub> 的表达。结论 小檗碱通过抑制流感病毒感染后肺组织中 PGE<sub>2</sub>、PLA<sub>2</sub>、LT-B<sub>4</sub> 的释放,降低了肺血管通透性及肺含水量,对病毒性肺炎中肺水肿的形成起到一定的治疗作用。

**关键词** 小檗碱 病毒性肺炎 流感病毒 炎性介质 肺血管通透性

**中图分类号** Q95-3 R563.14 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)17-3205-04

## The Improving Effect and Mechanism of Berberine on Lung Vascular Permeability of Mice with Viral Pneumonia Caused by Influenza Virus\*

WU Ying<sup>1</sup>, LI Ji-qian<sup>1</sup>, MENG Jian<sup>2</sup>, LU Guang-lin<sup>1</sup>, HAO Yu<sup>1△</sup>

(1 Dept. of Microbiology and Immunology, Beijing University of Chinese Medicine Beijing, 100029, China ;

2 Beijing Royal Integrative Medicine Hospital Beijing, 102209, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the effect and the mechanism of berberine on lung vascular permeability of mice with viral pneumonia caused by influenza virus. **Methods:** All BALB/c mice (n=108) were randomly divided into 3 groups: control group, model group, and berberine group. 25  $\mu$ L 50 LD<sub>50</sub> influenza virus, mouse lung-adapted strain, was intranasally inoculated to mice except the control group. 1 h after the infection, mice in control and model group were intragastrically given 25  $\mu$ L distilled water for day 5; Mice in berberine group were treated by intraperitoneal injection with berberine at a dose of 0.005 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> by day 5. On days 2, 4 and 6 after infection, mice were killed and the lungs were extracted. The lung tissues were weighed to detect the lung water content; 1% Evans blue with the final concentration as 5 mL/kg was intravenously injected to detect lung vascular permeability; Radioimmunoassay and ELISA were used to detect the concentration of prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), and leukotriene (LTB<sub>4</sub>), respectively. **Results:** The lung water content in model group increased continuously, and the lung vascular permeability and the protein content of BALF increased in model group from day 4. Berberine obviously decreased lung water content, lung vascular permeability and the protein content of BALF (P<0.01). The concentration of PGE<sub>2</sub>, PLA<sub>2</sub> and LTB<sub>4</sub> was significantly higher in model group, and berberine inhibited the expression of PGE<sub>2</sub>, PLA<sub>2</sub> and LTB<sub>4</sub> in different extent. **Conclusion:** Berberine decreased lung vascular permeability and lung water content by inhibiting the production of inflammatory mediators PGE<sub>2</sub>, PLA<sub>2</sub> and LTB<sub>4</sub>, which suggests that berberine has therapeutic effects on pulmonary edema in viral pneumonia.

**Key words:** Berberine; Viral pneumonia; Influenza virus; Inflammatory mediators; Lung vascular permeability

**Chinese Library Classification(CLC):** Q95-3 ,R563.14 **Document code:** A

**Article ID:**1673-6273(2012)17-3205-04

\* 基金项目 国家自然科学基金项目(30772871) 北京中医药大学创新团队“经方现代应用关键科学问题的基础研究”项目(2011-CXD-04)

作者简介 吴莹(1980-) 女 博士 副教授 主要研究方向 中医药防治病毒性疾病的作用机制

电话 010-64286973 E-mail: aqiwyu@hotmai.com

△通讯作者 郝钰 电话 010-64286973 E-mail: yuhao64@sina.com

(收稿日期 2011-11-28 接受日期 2011-12-31)

## 前言

小檗碱,又名黄连素,是清热解毒中药黄连、黄柏等植物中提取的异喹啉生物碱。小檗碱的药理作用广泛,有抗菌、消炎、抗癌、抗凝血、抗心律失常、降血糖等作用<sup>[1]</sup>。近年来,小檗碱新的药理作用不断被发现,如吴建兵等报道的小檗碱衍生物,HB-13,在体内外实验中均有较强的抗单纯疱疹病毒(HSV)的活性<sup>[2-3]</sup>。本课题组前期研究在小鼠流感病毒性肺炎的体内模型上,观察了小檗碱对小鼠病毒性肺炎的干预作用,结果表明:小檗碱对小鼠病毒性肺炎有较好的疗效,能有效地降低死亡率、延长生命、改善肺组织炎症病变<sup>[4]</sup>。因此,本研究将进一步探讨小檗碱对病毒性肺炎中肺血管通透性的影响,以明确小檗碱对病毒性肺炎中肺水肿的作用及机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物、病毒株、药品及试剂

BALB/c 小鼠(动物合格证号 scxk20070001)购自北京维通利华实验动物中心;病毒株:流感病毒甲型鼠肺适应株 A/FM/1/34(H1N1),由中国预防医学科学院病毒学研究所提供,常规鸡胚复苏传代,血凝滴度为  $1:512$ ,采用 Reed Muench 法测定计算其对小鼠的半数致死量(LD<sub>50</sub>)为  $10^{-3.877}$ <sup>[5]</sup>。小檗碱(批号 110713-200609)为中国药品生物制品检定所产品。BCA 蛋白定量试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司)、PGE<sub>2</sub> 和 PLA<sub>2</sub> 放免试剂盒(北京华英生物技术研究所)、LT-B4 酶联免疫试剂盒(美国 adl 公司)。

### 1.2 实验方法和步骤

1.2.1 动物模型的建立及分组 雄性 BALB/c 小鼠 108 只,体重 16~18 g,随机分为正常组(C)、模型组(M)、小檗碱中药组(P),每组 36 只,小鼠在乙醚轻度麻醉下,除正常组外每只小鼠以  $25 \mu\text{L}$  50LD<sub>50</sub> 病毒液滴鼻感染,正常组用等量无菌 PBS 液滴鼻。感染后 1 h,正常组和模型组予以双蒸水灌胃,小檗碱组给予小檗碱  $0.005 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  灌胃,各组均为给药 2 次/d,连续给药 5 d。

1.2.2 肺含水量测定 感染后第 2 天、第 4 天和第 6 天,摘眼球处死小鼠(处死前禁食不禁水 8 h),取左肺,称湿重后置  $60^\circ\text{C}$  烤箱烘干,称干重。肺含水量 = (肺湿重 - 肺干重) / 肺湿重  $\times 100\%$ 。

1.2.3 肺血管通透性的检测 感染后第 2 天、第 4 天和第 6 天,小鼠称重并以 1%伊文氏兰  $5 \text{ mL/kg}$  尾静脉注射。30 min 后,麻醉小鼠,打开胸腔暴露心肺(处死前禁食不禁水 8 h),从右心室注入(用 12 号针头)生理盐水并剪开右心房,冲洗净肺血管内的血液后,剪除心脏与肺门组织,滤纸吸干血液和肺周围水分,精密称取肺组织,用手术剪将肺组织剪成均匀小块,置试管内,每 100 mg 肺组织加入丙酮-生理盐水溶液 (7:3, v/v) 3 mL,置  $37^\circ\text{C}$  温箱 24 h 后离心取上清用分光光度计 480 nm 比色测定浸出液吸光度,根据标准曲线计算出每克湿肺中伊文氏兰的含量。

1.2.4 肺泡灌洗液(BALF)蛋白含量的检测 感染后第 2 天、第 4 天和第 6 天,处死小鼠,剪开颈部皮肤暴露气管,在环状软骨处剪开气管,插入注射器(8 号针头磨平针尖),前端不超过胸

骨上窝。夹闭左肺,以无菌 PBS 1 mL 分 3 次缓慢冲洗右肺,进行肺泡灌洗,回收肺泡灌洗液约 1 mL。将制备的 BALF 离心 ( $2000 \text{ r/min}$ , 15 min,  $4^\circ\text{C}$ ),吸取上清,按照 BCA 蛋白定量试剂盒说明书进行检测。

1.2.5 放免法测定肺组织中 PGE<sub>2</sub> 和 PLA<sub>2</sub> 含量、酶免法测定 LT-B4 含量 感染后第 2 天、第 4 天和第 6 天,处死小鼠后取出全肺,置匀浆器中加生理盐水[肺重(g)/生理盐水(mL)=1/9],研磨制成匀浆,离心 ( $4^\circ\text{C}$ , 2500 rpm, 20 min) 后取上清液,  $-20^\circ\text{C}$  保存备用。按照放免试剂盒说明书检测 PGE<sub>2</sub> 和 PLA<sub>2</sub> 含量,按酶免试剂盒说明书检测 LT-B4 含量。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 16.0 软件分析,计量资料以均值  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间差异采用单因素方差分析(one-way ANOVA),  $P < 0.05$  有显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 小檗碱对肺含水量、肺血管通透性及 BALF 中蛋白含量的影响

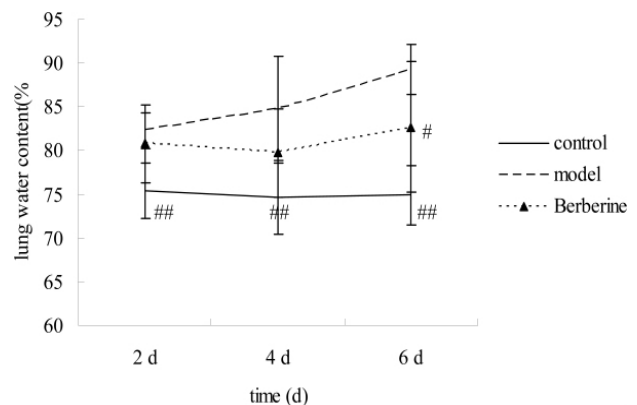


图 1 小檗碱对病毒性肺炎小鼠肺含水量的影响

Fig.1 Effects of the prescription on lung water content of mice with viral pneumonia

Note: #  $P < 0.05$  ##  $P < 0.01$  compared with model group.

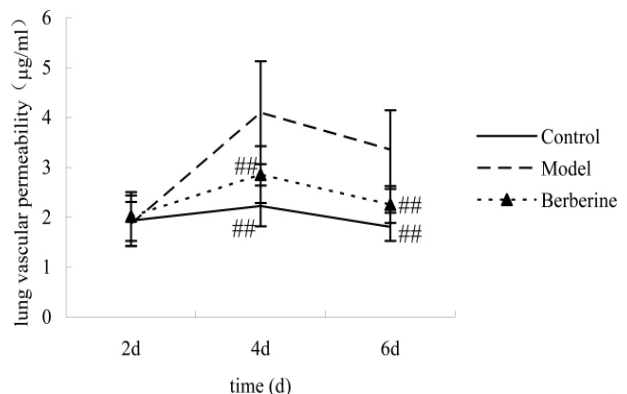


图 2 小檗碱对病毒性肺炎小鼠肺血管通透性的影响

Fig.2 Effects of the prescription on vascular permeability of viral pneumonia in mice

Note: ##  $P < 0.01$  compared with model group.

病毒感染后,模型组肺含水量在感染后持续升高,与正常

组相比差异有显著性( $P<0.01$ ) ,小檗碱在感染后第 6 天降低了肺组织含水量 ,与模型组比较有显著性差异 ( $P<0.05$ ) (图 1)。模型组肺血管通透性于感染后第 4 天和第 6 天均明显升高 ( $P<0.01$ ) ,小檗碱组肺血管通透性明显低于模型组 ,差异有显著性( $P<0.01$ )(图 2)。模型组感染后第 4 天 BALF 中蛋白含量开始升高 ,在第 6 天时升高明显 ,与正常组比较有统计学差异 ( $P<0.01$ ) ,小檗碱在第 4 天和第 6 天时蛋白含量较模型组低 ,第 6 天时与模型组比较差异有显著性 ( $P<0.01$ )(图 3)。

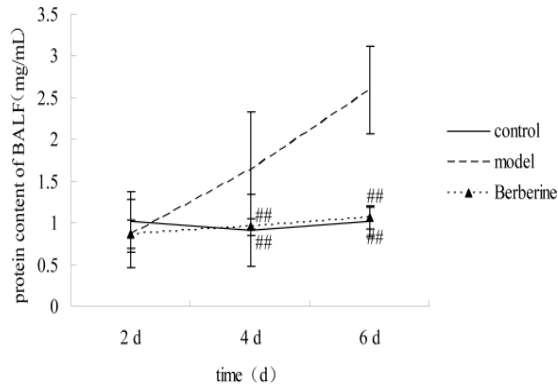


图 3 小檗碱对病毒性肺炎小鼠 BALF 中蛋白含量的影响

Fig.3 Effects of the prescription on protein content of BALF in mice with viral pneumonia

Note: #  $P<0.05$  ## $P<0.01$  compared with model group.

## 2.2 小檗碱对肺组织中 $PGE_2$ 、 $PLA_2$ 、 $LT-B_4$ 含量的影响

病毒感染后 ,模型组  $PLA_2$  仅在感染后第 2 天明显升高 ,与正常组比较有显著性差异( $P<0.05$ ) ,小檗碱组  $PLA_2$  的含量在各时间点均较模型组低 ,而仅第 2 天时与模型组比较有显著性差异( $P<0.05$ ) (图 4)。与正常组比较 ,模型组  $PGE_2$  含量在各时间点均明显上升 ,与正常组比较有显著性差异( $P<0.01$ ) ,小檗碱明显降低了  $PGE_2$  含量 ,在各时间点与模型组比较 ,差异均有显著性( $P<0.01$ ) (图 5)。 $LT-B_4$  的含量在感染后第 4 天明显升高 ,而小檗碱在第 4 天时明显降低了  $LT-B_4$  的含量 ( $P<0.01$ ) (图 6)。

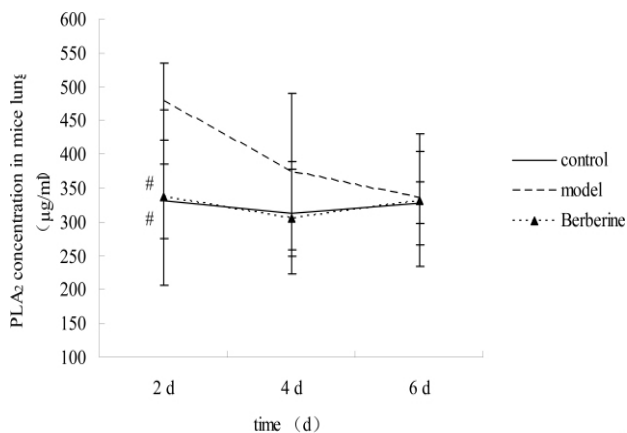


图 4 小檗碱对病毒性肺炎小鼠肺组织中  $PLA_2$  含量的影响

Fig.4 Effects of the prescription on  $PLA_2$  concentrations in mice with viral pneumonia

Note #  $P<0.05$  compared with model group.

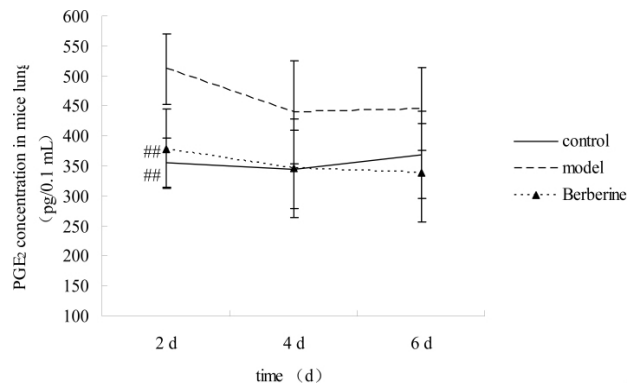


图 5 小檗碱对病毒性肺炎小鼠肺组织中  $PGE_2$  含量的影响

Fig.5 Effects of the prescription on  $PGE_2$  concentrations in mice with viral pneumonia

Note :## $P<0.01$  compared with model group.

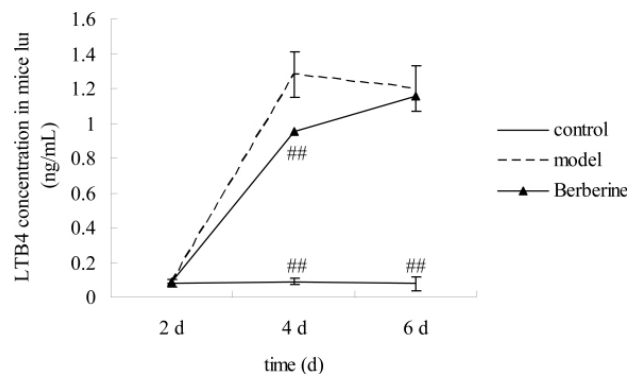


图 6 小檗碱对病毒性肺炎小鼠肺组织中  $LTB_4$  含量的影响

Fig.6 Effects of the prescription on  $LTB_4$  concentrations in mice with viral pneumonia

Note :## $P<0.01$  compared with model group.

## 3 讨论

甲型流感病毒是成年人和老人病毒性肺炎最为常见的病原体 ,罹患流感时肺炎的发生率 ,甲型流感病毒流行时为 5% -38%<sup>[6]</sup>。历史上发生的 1918-1919 年的“西班牙流感”及 1957 年的“亚洲流感”都记载了大量死亡病例 ,死因多为急性进展性肺炎<sup>[7,8]</sup>。目前流感病毒对人类健康构成的威胁仍在持续。2009 年 4 月 ,墨西哥、美国等多国接连暴发甲型 H1N1 型流感 (又称 H1N1 型猪流感)疫情 ,很快引起世界范围流行<sup>[9]</sup>。流感感染继发的重症肺炎可有持续高热、呼吸困难、发绀 ,还可伴有呼吸窘迫综合征、休克甚至死亡 ,因此 ,病毒性肺炎的防治在流感的治疗中尤为重要<sup>[10-13]</sup>。

在病毒性肺炎中 ,肺血管内皮细胞是各种致损伤因素的主要靶细胞 ,在炎性介质作用下 ,血管壁通透性升高 ,血液成分渗出 ,造成水肿甚至出血 ;同时血管内皮细胞被激活 ,高表达 E-选择素、ICAM-1、VCAM-1 等黏附分子 ,吸引大量单核巨噬细胞、淋巴细胞聚集和过度活化 ,过度的炎症反应导致严重的病理损伤<sup>[14-16]</sup>。因此 ,减少肺微血管内皮细胞损伤 ,降低血管通透性 ,减轻肺水肿 ,是流感病毒性肺炎治疗中的关键环节之一<sup>[17]</sup>。

本研究在前期实验证实小檗碱对流感病毒所致小鼠病毒性肺炎有治疗作用的基础上 ,进一步研究了小檗碱对小鼠肺血

管通透性的影响,以明确药物对肺水肿的治疗作用及机制。本研究观察到病毒感染的小鼠肺含水量持续升高,而肺血管通透性从第4天起开始升高,在感染早期(第2天)肺血管通透性并未出现明显变化,这可能由于感染早期的肺组织处于代偿期,血管内皮功能基本正常,但肺内血流量、肺通气功能等显著增强,引起肺含水量增加。进入失代偿期(第4天)后,血管内皮细胞受损,肺含水量、血管通透性显著增加,继而渗出大量蛋白,出现严重的肺水肿。小檗碱降低了血管的通透性和肺含水量,有效地缓解内皮细胞的损伤,减轻肺水肿。

炎症介质的释放是血管通透性增加的重要原因,其中磷脂酶A<sub>2</sub>(PLA<sub>2</sub>)及其活化后产生的花生四烯酸代谢产物白三烯(LT)<sub>B<sub>4</sub></sub>、C<sub>4</sub>、D<sub>4</sub>及前列腺素类产物(PGs)是导致血管通透性增加,形成局部水肿的重要原因<sup>[18]</sup>。LTB<sub>4</sub>可引起气道平滑肌收缩、粘液分泌增加及血管通透性增加,造成局部水肿<sup>[19]</sup>。PGE<sub>2</sub>在炎症过程中可通过其强大的扩血管、协同趋化因子激活及吸引中性粒细胞、增强血管壁通透性等作用促进炎症反应发生发展<sup>[20]</sup>。本研究中,模型组PLA<sub>2</sub>在感染后早期(第2天)明显升高,而后逐渐降低,小檗碱明显降低了感染早期肺组织PLA<sub>2</sub>的含量。模型组肺组织PGE<sub>2</sub>含量的变化与PLA<sub>2</sub>的水平一致,小檗碱在感染后第2天降低了PGE<sub>2</sub>含量,与模型组相比,差异有显著性(P<0.01)。LT-B<sub>4</sub>的含量在感染后第4天明显升高,小檗碱明显降低了LT-B<sub>4</sub>的含量(P<0.01)。研究结果表明,小檗碱可通过抑制PLA<sub>2</sub>及其活化后代代谢产物PGE<sub>2</sub>、LT-B<sub>4</sub>的生成,降低肺血管通透性,从而减轻肺水肿。

#### 参考文献(References)

- [1] Katiyar SK, Meeran SM, Katiyar N, et al. P63 cooperates berberine-induced growth inhibition and apoptosis of non-small cell human lung cancer cells in vitro and tumor xenograft growth in vivo[J]. Mol Carcinog, 2009, 48(1):24-37
- [2] 吴建兵,李新宇,林麟,等.小檗碱衍生物 HB-13 抗单纯疱疹病毒-2 作用机制的研究[J]. 中国抗生素杂志, 2009, 34(6):376-379  
Wu Jian-bing, Li Xin-yu, Lin Lin, et al. Research of antiviral mechanisms of action of berberine derivate HB-13 against herpes simplex virus type 2[J]. Chin J Antibiot, 2009, 34:376-379(In Chinese)
- [3] 吴建兵,李新宇,林麟,等.小檗碱衍生物 HB-13 体外抗单纯疱疹病毒的研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2007, 40 (11):671-673  
Wu Jian-bing, Li Xin-yu, Lin Lin, et al. In vitro antiviral activity of a berberine derivant HB-13 against herpes simplex virus[J]. Chin J Dermatol, 2007, 40(11):671-673
- [4] Wu Y, Li JQ, Kim YJ, et al. In vivo and in vitro antiviral effects of Berberine on Influenza Virus[J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(6):444-452
- [5] 郭元吉,程小雯.流行性感病毒及其实验技术[M]. 北京,中国三峡出版社, 1997:111-112  
Guo Yuan-ji, Cheng Xiao-wen. Influenza virus and Experimental Technique [M]. Beijing:Three Gorges Press of China, 1997:111-112(In Chinese)
- [6] Rodriguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections: Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group[J]. Pediatrics, 1997, 99(3):454-461
- [7] 阿丽塔,许培扬,田玲,等.基于文献的1918年西班牙流感中国疫情分析[J]. 医学信息学杂志, 2010, 31 (1):47-50  
Alita, Xu Pei-yang, Tian Ling, et al. Epidemic analysis of 1918 Spanish influenza in China based on literatures [J]. J Medical Informatics, 2010, 31(1):47-50(In Chinese)
- [8] 万平,陈洪.20世纪以来流感在人群中的流行特征[J]. 生命的化学, 2011, 31(4):605-611  
Wan Ping, Chen Hong. Epidemiological characteristics of influenza among human beings since the 1900's[J]. Chemistry of life, 2011, 31(4): 605-611(In Chinese)
- [9] 谢剑锋,沈晓娜,王美爱,等.福建省甲型 H1N1 流感病毒分离及首例分离株全基因组序列分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2009, 8:745-748  
Xie Jian-feng, Shen Xiao-na, Wang Mei-ai, et al. Isolation of influenza type A H1N1 virus in Fujian province and the complete genome sequence analysis of the first virus isolate A/Fujian/01/2009(H1N1)[J]. Chin J Zoonoses, 2009, 25(8):745-748(In Chinese)
- [10] 李铁钢,王玉林,范建文,等.金柴抗病毒胶囊对甲型 H1N1 流感病毒 FM1 株感染免疫低下小鼠肺炎的影响 [J]. 中国预防医学杂志, 2009, 10(10):887-889  
Li Tie-gang, Wang Yu-lin, Fan Jian-wen, et al. An epidemiological survey of the first influenza A/H1N1 severe case in China [J]. Chin Prev Med, 2009, 10(10):887-889(In Chinese)
- [11] 褚海青,刘锦铭,鲁冰,等.甲型 H1N1 流感病毒重症肺炎临床分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(14):2045-2046  
Chu Hai-qing, Liu Jin-ming, Lu Bing, et al. Severe influenza A (H1N1) pneumonia: clinical analysis of 5 cases[J]. Chin J Nosocomiol, 2010, 20(14):2044-2046(In Chinese)
- [12] 刘伟,彭丽萍,华树成,等.24例甲型 H1N1 流感并发重症肺炎的临床分析[J]. 吉林大学学报(医学版), 2010, 36(2):412-414  
Liu Wei, Peng Li-ping, Hua Shu-cheng, et al. Clinical analysis of 24 cases of influenza A H1N1 complicated with severe pneumonia [J]. J of Jinlin University (Medicine Edition), 2010, 36(2):412-414(In Chinese)
- [13] 班兆艳,刘素彦.孕妇感染甲型 H1N1 流感病毒合并重症肺炎的抢救及护理[J]. 中华护理杂志, 2010, 45(8):718-719  
Ban Zhao-yan, Liu Su-yan. Rescue and nursing care of a pregnant woman with severe pneumonia infected with influenza A H1N1 virus [J]. J of Jinlin University (Medicine Edition), 2010, 45(8):718-719(In Chinese)
- [14] Siflinger-Birnboim A, Johnson A. Protein kinase C modulates pulmonary endothelial permeability: a paradigm for acute lung injury[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003, 284(3):L435-451
- [15] Chang CH, Huang Y, Anderson R. Activation of vascular endothelial cells by IL-1alpha released by epithelial cells infected with respiratory syncytial virus[J]. Cell Immunol, 2003, 221(1):37-41
- [16] Muramoto Y, Ozaki H, Takada A, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus causes coagulopathy in chickens[J]. Microbiol Immunol, 2006, 50(1):73-81
- [17] 吴莹,李季倩,孟建,等.中药复方对流感病毒性肺炎小鼠肺血管通透性的影响及机制[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(10):668-672  
Wu Ying, Li Ji-qian, Men Jian, et al. Influence of TCM compound formulas on lung vascular permeability in mice with pneumonia induced by influenza virus and mechanism[J]. J of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2011, 34(10):668-672(In Chinese)

(下转第 3270 页)

- ginkgo biloba (EGb) on learning and memory ability of Alzheimer's disease model of rats injected  $\beta$ -amyloid protein ( $A\beta$ )[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010, 10(6):1047-1051
- [10] Liu Chang, Li Ri-han, Zhou Xing-tong. Pathogenesis of Alzheimer's disease and inflammation of progress[J]. Medical information, 2010, 9 (3) :2649 -2670
- [11] Li Guan-lan, Liu Xian-zhe. TNF- $\alpha$ , IL-10, matrix metalloproteinase and MODS of progress [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2006, 11 (4) :3456-3458
- [12] Wunder C, Eichelbr nner O, Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II[J]. Inflammation Research, 2004, 53(4):158-163
- [13] G. N. Matwyoff, J. D. Prahl, R. J. Miller, et al. Immune regulation of procalcitonin: a biomarker and mediator of infection[J]. Inflammation Research, 2012,DOI: 10.1007/s00011-012-0439-5
- [14] Y Heper, E H Akalın, R Mıstık, et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2006,25:481-491
- [15] Becker, Kenneth L. MD, Snider, Richard PhD, et al. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations[J]. Critical Care Medicine, 2008, 36(3):941-952
- [16] Vandenabeele P, Fiers W. Is amyloidogenesis during Alzheimer's disease due to an IL-1-/IL-6-mediated 'acute phase response' in the brain? [J]. Immunology Today, 1991, 12(7):217-219
- 
- (上接第 3208 页)
- [18] 刘莹,陈政,尚尔昌,等. 花生四烯酸代谢网络研究 :从关键酶的单靶标抑制剂到多靶标抑制剂[J]. 药学报, 2009, 44(3):231-241  
Liu Ying, Chen Zheng, Shang Er-chang, et al. Controlling arachidonic acid metabolic network: from single-to multi-target inhibitors of key enzymes[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2009, 44(3):231-241(In Chinese)
- [19] 丁艳苓,姚婉贞,郑杰,等. 白三烯 B<sub>4</sub> 在慢性阻塞性肺疾病中的变化与氨茶碱对其的影响 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2005, 37(4): 393-397  
Ding Yan-ling, Yao Wan-zhen, Zheng Jie, et al. Changes of leukotriene B<sub>4</sub> in chronic obstructive pulmonary disease and effects of theophylline on leukotriene B<sub>4</sub>[J]. J of Peking University (Health Sciences), 2005, 37(4):393-397(In Chinese)
- [20] Lin WW, Chen BC. Pharmacological comparison of UTP- and thapsigargin-induced arachidonic acid release in mouse RAW 264.7 macrophages[J]. Br J Pharmacol, 1998, 123(6): 1173-1181