

【实验研究】

炎调方对脓毒症急性肺损伤大鼠 NF- κ B 信号通路影响的时效关系研究何 淼¹, 沈晓红^{1*}, 熊旭东¹, 汪海慧²

1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200021

2. 上海市中医医院, 上海 200071

摘要: 目的 验证炎调方对脓毒症急性肺损伤 (ALI) 大鼠的保护效应, 并观察炎调方对核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路主要指标活性调控的时效关系。方法 清洁级健康雄性 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组、炎调方 (生药量为 9.9 g/kg) 组、地塞米松 (0.45 mg/kg) 组, 均每天 ig 给药 1 次, 连续给药 3 d。假手术组、模型组予等体积生理盐水, 末次给药 2 h 后进行手术。采用盲肠结扎穿孔术 (CLP) 制备脓毒症 ALI 模型, 各组分别于造模后 4、6、8、10、12、18、24 h 进行 HE 染色后肺组织损伤程度评分、检测肺组织 NF- κ B/p65 mRNA 表达量和血清 NF- κ B、肿瘤坏死因子 (TNF- α)、白细胞介素 (IL) - 1 β 、IL-6、IL-8 水平。结果 与模型组比较, 炎调方组造模后 12、18、24 h 肺组织损伤程度评分均显著降低 ($P < 0.01$)。炎调方组和地塞米松组肺组织 NF- κ B/p65 mRNA 相对表达量、血清 NF- κ B 水平均显著低于模型组 ($P < 0.01$); 高于假手术组 ($P < 0.01$); 炎调方组大鼠肺组织 NF- κ B/p65 mRNA 相对表达量、血清 NF- κ B 均随 CLP 后时间的延长呈现上升趋势, 12 h 后变化趋缓。不同时间点炎调方组和地塞米松组血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 均显著低于模型组 ($P < 0.01$), 显著高于假手术组 ($P < 0.01$); 炎调方组血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 随 CLP 后时间的延长呈现上升趋势。脓毒症 ALI 大鼠肺组织 NF- κ B/p65 mRNA 相对表达量与血清 NF- κ B 和促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平呈强正相关。结论 炎调方对脓毒症 ALI 大鼠肺组织保护效应的机制与下调 NF- κ B 基因表达、进而下调炎症信号通路下游的促炎细胞因子水平相关。

关键词: 炎调方; 脓毒症; 急性肺损伤; 时效关系; 核因子- κ B; 促炎细胞因子

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 12-2410-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.12.010

Study on time-effect relationship of impact of Yantiao-Prescription on NF- κ B signaling pathway in rats with acute lung injury induced by sepsisHE Miao¹, SHEN Xiaohong¹, XIONG Xudong¹, WANG Haihui²

1. Shuguang Hospital Affiliated with Shanghai University of TCM, Shanghai 200021, China

2. Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

Abstract: Objective To verify the effect of Yantiao - Prescription protecting rats from sepsis-induced acute lung injury, and to investigate the time-effect relationship on the main observation indexes activity in NF- κ B signaling pathway. **Methods** Healthy male SD rats of clean grade were randomly divided into sham operation group, model group, Yantiao-Prescription (crude drug dosage: 9.9 g/kg) group and dexamethasone (0.45 mg/kg) group. All rats were ig once a day for three consecutive days. The sham operation group and model group were given equal volume of normal saline, and the operation was performed 2 h after the last administration. Acute lung injury model induced by sepsis was established in rats by CLP. At 4, 6, 8, 10, 12, 18 and 24 h after CLP, 10 rats of each group were sacrificed and lung tissue and serum samples were collected. The pathological changes of lung tissue were observed by HE staining and by grading injury degree. The expression of NF- κ B/p65 mRNA in lung tissue was detected by real-time PCR. The levels of NF- κ B, TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-8 in serum were detected by ELISA. **Results** Compared with the model group, the scores of lung tissue injury in the Yantiao-prescription group were significantly lower than those in the model group ($P < 0.01$). The relative expression of NF- κ B/p65 mRNA in lung tissue and serum NF- κ B level in both groups were significantly lower than those

收稿日期: 2020-06-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81303105)

第一作者: 何 淼 (1978—), 男, 博士, 副主任医师, 研究方向为中西医结合重症感染与急救。E-mail: drmiaol@126.com

*通信作者: 沈晓红 (1974—), 女, 博士, 主任医师, 研究方向为危重病与中医药临床疗效评价。E-mail: jczxshen@163.com

in model group ($P < 0.01$), and higher than that in sham operation group ($P < 0.01$). The relative expression of NF- κ B/p65 mRNA in lung tissue and serum NF- κ B in Yantiao - Prescription group increased with the prolongation of CLP, and the change was slowed down after 12 h. At different time points, serum TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 in Yantiao-Prescription group and dexamethasone group were significantly lower than those in model group ($P < 0.01$), and significantly higher than those in sham operation group ($P < 0.01$); serum TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 in Yantiao-Prescription group increased with the time after CLP. There was a strong positive correlation between the relative expression of NF- κ B/p65 mRNA and serum levels of NF- κ B and proinflammatory factors TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-8. **Conclusions** Yantiao-Prescription protects the rats from sepsis-induced acute lung injury by depressing the expression of NF- κ B gene, and then by down regulating the proinflammatory cytokines activity in the downstream of inflammatory signaling pathway.

Key words: Yantiao-Prescription; acute lung injury; time-effect relationship; nuclear factor- κ B; proinflammatory cytokines

脓毒症是机体对感染的反应失调所致危及生命的多器官功能障碍综合征(multiple organ disfunction syndrome, MODS),其中急性肺损伤(acute lung injury, ALI)以弥漫性肺间质及肺泡水肿为主要病理特征,引起急性低氧性呼吸功能不全。近年来,中医药在脓毒症治疗中的早期介入所发挥的独特优势愈加受到重视,其治疗脓毒症ALI的作用机制也成为中西医结合重症医学领域的重要研究方向之一。炎调方针对脓毒症ALI热炽营血、毒邪犯肺的病机特点,以清热凉营解毒、通腑活血泻肺为法则组方,前期临床研究验证其疗效及下调患者血清炎症因子水平的作用^[1];一系列实验研究初步证实炎调方能够上调脓毒症大鼠肺组织保护性蛋白HSP70表达水平、抑制脓毒症大鼠模型的炎症信号通路活性,并减轻肺组织损伤^[2-5]。本研究旨在进一步验证炎调方对脓毒症ALI大鼠的保护效应,并观察炎调方对NF- κ B信号通路主要指标活性调控效应的时效关系。

1 材料

1.1 动物

清洁级健康雄性SD大鼠280只,体质量200~220 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,实验动物生产许可证号SCXK(京)2012-0001,饲养于上海中医药大学实验动物中心清洁级动物房内,温度23℃,湿度50%,12 h照明,动物自由进食饮水。

1.2 药物及主要试剂

炎调方由桃仁、生大黄、芒硝、玄参、赤芍、当归等药物组成,所有药物均为符合《中国药典》2015年版规定并加工炮制合格的饮片,由上海市中医医院中药房提供,制备方法见本课题组前期文献报道^[3],将药液浓缩成含生药1.0 g/mL的棕色透明液体,本品含大黄素不得少于2.0 mg/mL,含苦杏仁苷不得少于2.7 mg/mL,置4℃冰箱保存备用。

注射用地塞米松磷酸钠(马鞍山丰原制药有限公司,批号140612-1,每支5 mg);qRT-PCR(试剂盒

由TaKaRa公司提供;目的基因NF- κ B/p65引物序列为:上游5'-GGTGACATCTGCTTCTCCCT-3',下游5'-TGGATTTGCTCGAACGGAAC-3',扩增片段长度共239 bp;内参基因GAPDH引物序列为:上游5'-ACAGCAACAGGGTGGTGGAC-3',下游5'-TTTGAGGGTGCAGCGAACTT-3',扩增片段长度共253 bp;引物均由Invitrogen公司合成);NF- κ B、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8的ELISA试剂盒(上海舜田生物科技有限公司提供)。

1.3 主要仪器

DENLEY DRAGON Wellscan MK 2全自动多功能酶标仪(芬兰 Thermo 公司);TGL-168离心机(上海安亭科学仪器厂);LEICA HI1220烘片机、LEICA RM2035旋转切片机、LEICA ASP300自动脱水机、LEICA EG1160石蜡包埋机(德国徕卡仪器公司);超级恒温水浴槽(501C,上海精宏实验设备公司);基因扩增仪(PTC-100,美国Bio-rad公司);荧光定量基因扩增仪(IQ5,美国Bio-rad公司);垂直电泳槽(DYCZ-24DN)、湿式法转膜仪(DYCZ-40D)、电泳仪(DYY-7C),均购于北京六一仪器厂;化学发光及荧光影像分析仪(LAS-4000,美国Pierce公司);涡旋振荡器(Vortex Genie 2,美国Scientific Industries公司);多功能酶标仪(Infinite○R M1000,瑞士Tecan公司)。

2 方法

2.1 脓毒症ALI模型的制备

采用盲肠结扎穿孔术(CLP)制备脓毒症ALI大鼠模型^[6]:大鼠经10%水合氯醛(0.5 mL/kg)麻醉后,以腹正中作一1.5 cm长的切口,找到盲肠,在其根部结扎,用5 mL注射器针头穿通3次,轻挤出少量肠内容物,留置2 mm皮瓣防止针孔闭合,还纳盲肠于腹腔;假手术大鼠麻醉开腹后,仅用无齿镊轻轻翻动盲肠并回纳于腹腔。逐层缝合腹壁切口,术毕,ip无菌生理盐水(30 mL/kg)以抗休克^[1-2]。

2.2 动物分组及给药

大鼠按随机数字表分为4组:假手术组、模型组、炎调方组、地塞米松组,每组70只,适应性饲养1周。炎调方组ig炎调方(生药量为9.9 g/kg,按原方临床剂量换算为动物等效剂量^[2-3,7]);地塞米松组ig地塞米松(0.45 mg/kg)。给药体积为10 mL/kg,均每天给药1次,连续给药3 d。假手术组、模型组予等体积生理盐水。末次给药2 h后,进行CLP手术。

2.3 标本采集与指标检测

2.3.1 标本采集 各组分别于CLP术后4、6、8、10、12、18、24 h ip 10%水合氯醛麻醉大鼠10只,打开后腹膜,腹主动脉采血致死。血标本静置30 min,离心后取上清并分装, -80 °C冰箱保存待测。左右肺从胸腔取出后,冰上切取肺组织。右肺用冰生理盐水冲洗表面,取1/3组织标本,制成切片;其余肺组织立即液氮冻存,用于组织匀浆制备。

2.3.2 肺组织损伤程度评分 肺组织HE染色后光镜下观察肺组织受损及炎性细胞浸润情况。肺损伤的轻重程度评分方法如下^[8]:0分:无白细胞浸润,间质无水肿,无实变和透明膜形成;1分:肺泡轻度充血,白细胞浸润,间质轻度水肿,无透明膜形成;2分:肺泡中度充血,肺泡内有较多白细胞和红细胞浸润,间质明显水肿,轻度实变;3分:肺泡严重出血,大量白细胞浸润,致肺实变和透明膜形成。

2.3.3 肺组织NF- κ B/p65 mRNA表达量 采用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法测定。制备肺组织匀浆,提取RNA并反转录成cDNA,将cDNA进行PCR扩增,计算反应前组织中相关物质的mRNA表达量。

2.3.4 血清NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8水平 严格按照试剂盒说明书操作,采用酶联免疫吸附(ELISA法)测定。

2.4 统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,相关性分析采用直线相关分析方法。

3 结果

3.1 肺组织损伤情况

从肺组织形态结构、肺泡腔内渗出情况、肺泡间隔水肿及炎症细胞浸润等情况等方面进行综合评估,各时间点假手术组肺组织损伤程度均最轻,模型组肺损伤严重,炎调方组及地塞米松组与模型组比较,损伤程度较轻;而炎调方组与地塞米松组的肺损伤程度相似,结果见图1。

与对照组比较,模型组各时间点肺组织损伤程

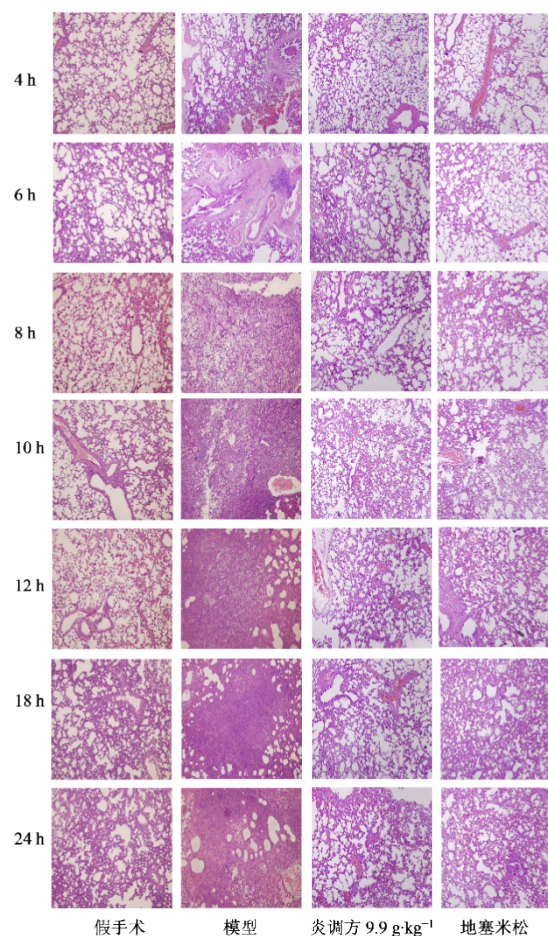


图1 各组大鼠不同时间点肺组织HE染色

Fig. 1 HE staining of lung tissue of rats in each group at different time

度评分均显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,炎调方组造模后12、18、24 h肺组织损伤程度评分均显著降低($P < 0.01$)。结果见图2。

3.2 肺组织NF- κ B/p65 mRNA相对表达量和血清NF- κ B水平

不同时间点模型组肺组织NF- κ B/p65 mRNA相对表达量、血清NF- κ B均显著高于假手术组($P < 0.01$);炎调方组和地塞米松组肺组织NF- κ B/p65 mRNA相对表达量、血清NF- κ B水平均显著低于模型组($P < 0.01$);高于假手术组($P < 0.01$);炎调方组大鼠肺组织NF- κ B/p65 mRNA相对表达量、血清NF- κ B均随CLP后时间的延长呈现上升趋势,12 h后变化趋缓。结果见表1、2。

3.3 血清促炎症细胞因子水平

不同时间点模型组血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8均显著高于假手术组($P < 0.01$);不同时间点炎调方组和地塞米松组血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8均显著低于模型组($P < 0.01$),显著高于假手术组($P < 0.01$);炎调方组血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8随

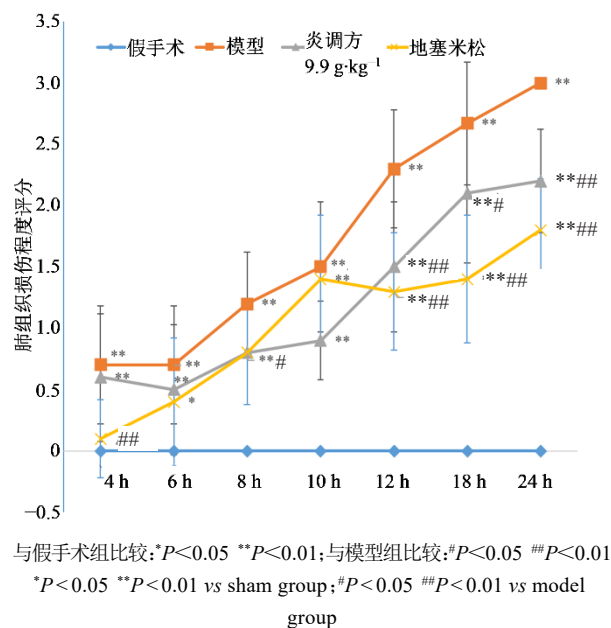


图2 各组大鼠不同时间点肺损伤程度评分

Fig. 2 Injury degree of lung tissue of rats in each group at different time

CLP后时间的延长呈现上升趋势。结果见表3~6。

3.4 肺组织 NF- κ B mRNA 表达与血清 NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平相关性

进行相关性分析,发现脓毒症ALI大鼠肺组织

NF- κ B/p65 mRNA 相对表达量与血清 NF- κ B 和促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平呈强正相关。结果见表7。

4 讨论

术后不同时间点各组大鼠肺组织损伤程度评分提示 CLP 手术造成大鼠脓毒症引起ALI的模型是成功 and 稳定的。研究结果显示,炎调方与阳性对照药物地塞米松均可减轻脓毒症ALI大鼠肺组织的损伤程度,效果相仿;炎调方与地塞米松的作用相似,能下调脓毒症ALI大鼠肺组织NF- κ B活性,降低血清NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8水平,并且肺组织NF- κ B表达、血清NF- κ B及上述促炎细胞因子血清水平随CLP后时间的延长呈现上升趋势。在以往的动物实验研究中,本课题组未设立阳性对照药物组,也未检测炎调方药物作用在不同时间点的趋势及其对不同指标干预效应之间的相互关系^[2]。本研究以具有较强抑制炎症反应作用的糖皮质激素^[9-10]作为阳性对照药物,并在造模手术后选取多个时间点采集标本进行相关指标的检测。研究结果进一步验证了炎调方干预对脓毒症ALI大鼠肺组织的保护作用,虽然其效应强度在动物实验中不强于地塞米松,但炎调方在临床应用中仍可能具有

表1 各组大鼠不同时间点肺组织NF- κ B/p65 mRNA相对表达量($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 1 Relative quantitative expression of NF- κ B/p65 mRNA in lung tissue of rats in each group at different time ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	NF- κ B/p65 mRNA 相对表达量						
		4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
假手术	—	0.60±0.06	0.64±0.04	0.68±0.06	0.73±0.03	0.86±0.08	0.76±0.03	0.70±0.05
模型	—	7.74±0.51**	8.73±0.73**	9.31±0.55**	9.60±0.88**	10.53±0.80**	10.58±0.99**	11.46±0.88**
炎调方	9.9	6.88±0.26***	7.16±1.31***	7.17±0.54***	7.86±0.73***	8.09±0.38***	8.46±1.05***	9.37±0.80***
地塞米松	—	4.88±0.38***	5.74±0.41***	5.90±0.48***	6.76±0.51***	6.79±0.67***	7.08±0.53***	7.94±0.28***

与假手术组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: *** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs sham operation group; *** $P < 0.01$ vs model group

表2 各组大鼠不同时间点血清NF- κ B水平($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 2 Levels of NF- κ B in serum of rats in each group at different time ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	NF- κ B/(ng·L ⁻¹)						
		4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
假手术	—	76.18±6.78	84.99±92.74	92.74±6.69	100.84±7.33	115.49±10.41	110.11±11.32	109.38±12.369
模型	—	418.69±9.41**	461.96±16.65**	499.53±11.31**	509.55±12.15**	561.78±16.20**	613.91±26.44**	660.47±41.68**
炎调方	9.9	257.14±14.95***	293.29±9.84***	293.53±16.01***	303.55±14.48***	318.51±16.39***	349.85±17.49***	355.11±13.77***
地塞米松	—	262.62±13.17***	290.00±14.42***	294.90±11.91***	329.99±22.12***	371.22±21.03***	378.40±32.09***	411.41±17.18***

与假手术组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: *** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs sham operation group; *** $P < 0.01$ vs model group

表3 各组大鼠不同时间点血清TNF- α 水平($\bar{x}\pm s, n=10$)Table 3 Levels of TNF- α in serum of rats in each group at different time($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	TNF- α /(ng·L ⁻¹)						
	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
假手术	20.61±3.96	21.97±2.62	25.22±1.29	32.90±3.50	37.92±5.11	29.44±3.52	21.94±2.17
模型	104.61±4.39**	124.30±5.64**	128.14±9.51**	135.86±3.86**	145.96±7.40**	157.36±8.09**	166.81±8.24**
炎调方	75.84±4.30***	77.30±4.30***	80.64±4.62***	85.30±8.51***	90.14±4.51***	93.07±7.66***	95.53±10.63***
地塞米松	66.79±5.66***	75.67±3.29***	79.84±5.40***	82.26±3.52***	85.04±7.63***	85.17±4.46***	93.24±7.82***

与假手术组比较:** $P<0.01$;与模型组比较:*** $P<0.01$ ** $P<0.01$ vs sham operation group; *** $P<0.01$ vs model group表4 各组大鼠不同时间点血清IL-1 β 水平($\bar{x}\pm s, n=10$)Table 4 Levels of IL-1 β in serum of rats in each group at different time($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)						
	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
假手术	4.027±0.489	4.123±0.245	4.340±0.529	4.595±0.440	4.980±0.641	4.475±0.696	4.301±0.379
模型	37.689±2.319**	42.383±3.532**	43.615±4.472**	48.500±2.554**	49.604±3.063**	51.148±3.473**	58.479±3.675**
炎调方	19.764±2.241***	19.927±1.983***	21.216±3.145***	21.719±2.815***	21.796±3.212***	21.965±2.754***	24.312±3.808***
地塞米松	9.166±1.722***	10.473±0.409***	11.949±2.905***	12.713±1.676***	14.921±2.037***	15.923±3.007***	22.015±2.772***

与假手术组比较:** $P<0.01$;与模型组比较:*** $P<0.01$ **** $P<0.001$ ** $P<0.01$ vs sham operation group; *** $P<0.01$ **** $P<0.001$ vs model group表5 各组大鼠不同时间点血清IL-6水平($\bar{x}\pm s, n=10$)Table 5 Levels of IL-6 in serum of rats in each group at different time($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	IL-6/(ng·L ⁻¹)						
	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
假手术	10.998±1.394	11.476±1.394	12.452±0.949	11.726±1.849	13.751±2.059	11.341±1.797	10.432±1.362
模型	54.794±2.523**	62.392±5.723**	70.379±2.868**	71.161±3.525**	74.603±7.561**	80.549±7.013**	88.841±5.749**
炎调方	27.215±3.375***	29.135±3.817***	29.292±3.093***	29.757±3.675***	34.874±1.719***	34.895±5.396***	39.933±4.318***
地塞米松	21.379±2.704***	25.056±3.829***	26.667±3.069***	29.179±3.64***	31.015±2.092***	35.362±4.499***	38.957±2.179***

与假手术组比较:** $P<0.01$;与模型组比较:*** $P<0.01$ **** $P<0.001$ ** $P<0.01$ vs sham operation group; *** $P<0.01$ **** $P<0.001$ vs model group表6 各组大鼠不同时间点血清IL-8水平($\bar{x}\pm s, n=10$)Table 6 Levels of IL-8 in serum of rats in each group at different time($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	IL-8/(pg·mL ⁻¹)						
	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
假手术	10.868±1.655	10.600±1.327	11.135±1.637	13.077±1.815	14.787±2.751	11.208±1.219	10.849±1.246
模型	66.291±7.396**	74.723±5.679**	80.170±3.433**	86.981±1.815**	91.519±5.792**	96.041±4.918**	101.685±3.848**
炎调方	27.096±3.631***	33.743±6.378***	34.148±4.304***	34.156±5.739***	35.736±4.002***	39.522±3.709***	48.839±4.423***
地塞米松	18.479±3.820***	22.159±2.703***	23.555±2.686***	26.792±2.628***	27.949±3.862***	32.052±4.108***	32.553±5.746***

与假手术组比较:** $P<0.01$;与模型组比较:*** $P<0.01$ **** $P<0.001$ ** $P<0.01$ vs sham operation group; *** $P<0.01$ **** $P<0.001$ vs model group

与地塞米松相似的效用,而且能充分发挥其清热凉血、通腑泻肺的全身多靶点治疗优势,避免糖皮质激素全身应用的副作用。研究中的相关性分析进

一步证实,脓毒症ALI大鼠肺组织NF- κ B/p65 mRNA相对表达量与血清NF- κ B和促炎因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8水平呈强正相关,炎调方

表7 肺组织NF-κB/p65 mRNA与血清NF-κB、促炎因子的相关性

Table 7 Correlation of expression of NF-κB/p65 mRNA in lung tissue and levels of NF-κB and proinflammatory cytokines in serum of rats

与NF-κB/p65 mRNA 相关系数	NF-κB	TNF-α	IL-1β	IL-6	IL-8
相关性	0.808**	0.767**	0.701**	0.727**	0.738**
显著性(双侧)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

**在0.01水平(双侧)上显著相关

**significant correlation at 0.01 bilateral level

的效应机制是通过下调NF-κB基因表达,进而下调了炎症信号通路下游的促炎细胞因子水平,从而减轻全身炎症反应及其对肺组织的进一步损伤。实验中造模手术的限制使药物的干预只能在造模前进行,而这一实验设计与临床实践的差异对研究结果的影响可能需要进一步通过不同的动物造模方法及细胞实验加以解决和完善,但本研究的结果仍然在一定程度上为临床治疗脓毒症时尽早应用炎调方等中药药物的获益提供了理论依据。

参考文献

- [1] 何 淼,熊旭东,沈晓红,等. 炎调方对脓毒症急性呼吸窘迫综合征(热炽营血症)患者血细胞因子的影响[J]. 中国中医急症, 2013, 22(7): 1097-1099.
- [2] 沈晓红,何 淼,熊旭东,等. 炎调方对脓毒症大鼠肺热休克蛋白70和核因子-κB的调控作用[J]. 上海中医药大学学报, 2013, 27(3): 69-72.
- [3] 施 荣,熊旭东,李淑芳等. 炎调方对脓毒症大鼠血清炎症因子的调控作用[J]. 中国中医急症, 2012, 21(3): 397-398.
- [4] 任潇潇,沈晓红,汪海慧. 炎调方对脓毒症急性肺损伤

大鼠肺组织热休克蛋白70 mRNA和p38丝裂原活化蛋白激酶的影响[J]. 药物评价研究, 2018, 41(6):1014-1020.

- [5] 汪海慧,沈晓红,熊旭东. 炎调方对脓毒症急性肺损伤大鼠肺组织髓过氧化物酶和丙二醛水平的影响[J]. 药物评价研究, 2016, 39(3):394-397.
- [6] Chaudry I H, Wichterman K A, Baue A E. Effect of sepsison tissue adenine nucleotide levels [J]. Surgery, 1979, 85(2): 205-211.
- [7] 沈晓红,熊旭东,彭文波. 加味炎调方对脓毒症大鼠血清TNF-α、IL-1β、IL-10的调控作用[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(6): 1241-1243.
- [8] 张 波,刘又宁. 气管内吹气对机械通气相关性急性肺损伤保护作用的实验研究[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12(1): 42-47.
- [9] Ou J M, Zhang X P, Wu C J, et al. Effects of dexamethasone and *Salvia miltiorrhiza* on multiple organs in rats with severe acute pancreatitis [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2012,13(11): 919-931.
- [10] Dong L H, Liu Z M, Wang S J, et al. Corticosteroid therapy for severe acute pancreatitis: A meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(7): 7654-7660.