

氧化苦参碱对感染性休克大鼠心肌组织细胞因子的影响

张鸣号¹, 王秀玉¹, 何沿虹², 赵 丽¹, 杨晓玲¹, 徐 华¹, 李桂忠¹, 姜怡邓¹, 曹 军¹

1. 宁夏医科大学 病理生理学系, 宁夏 银川 750004

2. 银川市第一人民医院 社区与预防科, 宁夏 银川 750004

摘 要: **目的** 探讨氧化苦参碱对感染性休克大鼠心肌组织核因子- κ B (NF- κ B) 等细胞因子的影响。**方法** 采用大鼠盲肠结扎穿孔法制备大鼠感染性休克模型。造模后 56 只 SD 大鼠随机分为假手术组, 氧化苦参碱对照组, 模型组, 氧化苦参碱高、中、低剂量 (52、26、13 mg/kg) 组、地塞米松阳性对照 (10 mg/kg) 组, 各组给药 1 次。采用 RT-PCR 法测定心肌组织 NF- κ B (p65) mRNA 的表达; Western blotting 法测定心肌组织 NF- κ B (p65) 及 I κ B- α 的表达; 放射免疫分析法测定心肌组织匀浆中肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 及白细胞介素-1 β (IL-1 β) 量的改变。**结果** 氧化苦参碱能显著抑制大鼠心肌组织 NF- κ B (p65) mRNA 的表达及 NF- κ B (p65) 和 I κ B- α 的活性 ($P < 0.05$), 降低心肌组织匀浆中 TNF- α 及 IL-1 β 的量 ($P < 0.05$)。**结论** 氧化苦参碱能通过抑制 NF- κ B (p65) mRNA 的表达及诱导 NF- κ B 激酶 (NF- κ B-inducing kinase, NIK) 的活化, 抑制细菌、病毒等对 NF- κ B 的激活作用, 减少 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子的表达, 进而对感染性休克大鼠心肌损伤性病变发挥治疗作用。

关键词: 氧化苦参碱; 感染性休克; 心肌组织; 细胞因子; NF- κ B

中图分类号: R282.710.5; R972.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2012)11-2242-05

Effect of oxymatrine on cytokines of myocardial tissue in rats with septic shock

ZHANG Ming-hao¹, WANG Xiu-yu¹, HE Yan-hong², ZHAO Li¹, YANG Xiao-ling¹, XU Hua¹, LI Gui-zhong¹, JIANG Yi-deng¹, CAO Jun¹

1. Department of Pathophysiology, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

2. Department of Community Prevention, The First People Hospital Yinchuan, Yinchuan 750004 China

Key words: oxymatrine; septic shock; myocardial tissue; cytokines; NF- κ B

在感染性休克的发生、发展过程中, 心脏是最常受累器官之一, 发病机制至今尚未完全明了。曾有观点认为, 心脏几乎不参与体内炎症反应, 甚至与炎症反应毫无关系。然而近年研究表明, 心脏也是一个生成炎性介质的潜在场所^[1-5]。核因子- κ B (NF- κ B) 参与机体免疫应答和炎症反应, 能与许多细胞因子和炎症介质的基因启动子区域的固定核苷酸序列结合, 启动肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和白细胞介素-6 (IL-6) 等细胞因子的基因表达, 是细胞内炎症信号转导通路的调控中心^[6]。氧化苦参碱 (oxymatrine) 对感染性休克大鼠心功能及心肌组织结构具有保护作用^[7-8], 但具体机制尚不清楚。前期实验结果也显示, 感染性休

克大鼠肺组织 NF- κ B 通路活化, NF- κ B 与 I κ B 解离, 并介导 TNF- α 和 IL-6 的基因表达, 诱发大鼠急性肺损伤的发生; 而氧化苦参碱能抑制这一过程^[9-10]。

本实验采用大鼠盲肠结扎穿孔法 (cecal ligation and puncture) 制备感染性休克模型, 观察氧化苦参碱对感染性休克大鼠心肌组织 NF- κ B 等细胞因子的影响, 为其临床治疗感染性休克心肌损伤提供实验依据。

1 材料

1.1 药品与试剂

苦参素注射液主要成分为氧化苦参碱, 质量分数为 95%, 宁夏启元药业有限公司, 批号 090109; 地塞米松, 湖北天药药业股份有限公司, 批号 20090312。

收稿日期: 2012-03-15

基金项目: 宁夏自然科学基金资助项目 (NZ1194); 宁夏医科大学“博士学位建设学科”开放课题 (KF2010-31); 宁夏回族自治区卫生厅重点科研计划课题 (2012004)

作者简介: 张鸣号 (1977—), 男, 河北人, 硕士, 讲师, 主要从事心血管病理生理学研究。Tel: (0951)6980093 E-mail: zhangmh270@163.com

考马斯亮蓝蛋白定量试剂盒, 南京建成生物工程研究所; ^{125}I 肿瘤坏死因子- α 放射免疫分析试剂盒、 ^{125}I 白细胞介素- 1β 放射免疫分析试剂盒, 北京科美东雅生物技术有限公司; RT-PCR 试剂盒, 美国 Promega 公司; 大鼠 NF- κB 、I κB 单克隆抗体, 美国 Santa Cruz 公司; Western blotting、IP 细胞裂解液、BCA 蛋白浓度测定试剂盒, 江苏碧云天生物技术有限公司; Trizol, 美国 Invitrogen 公司; PBS、RNA 抽提试剂, 美国 Promega 公司。

1.2 动物

雄性 SD 大鼠, 清洁级, 体质量 200~250 g, 宁夏医科大学实验动物中心提供, 合格证号 SCXK(宁) 2005-001。

1.3 仪器

BP—6 动物无创血压测试仪、BL420 生物机能实验设备, 成都泰盟科技有限公司; GC—1200 γ 放射免疫计数器, 科大创新股份有限公司; 核酸浓度测定仪、PCR 仪、凝胶成像仪、SDS-PAGE 电泳仪、转移电泳仪, 美国 Bio-RAD 公司; DYY-III 电泳仪, 北京六一仪器厂。

2 方法

2.1 模型制备、分组及给药

将 SD 大鼠随机分成 7 组: 假手术组, 氧化苦参碱对照组, 模型组, 氧化苦参碱高、中、低剂量 (52、26、13 mg/kg) 组, 地塞米松 (10 mg/kg) 阳性对照组, 每组 8 只。大鼠术前尾动脉压作为基础血压。采用盲肠结扎穿孔法^[11]制备大鼠感染性休克动物模型, 模型制备后监测大鼠心率 (HR)、尾动脉压 (MAP)、左室内压变化速率 ($\pm \text{LVdp}/\text{dt}_{\text{max}}$)、左室收缩末压 (LVESP) 和左室舒张末压 (LVEDP) 等指标, 以大鼠血压降至基础血压的 2/3 且脉压小于 20 mmHg 作为模型成功的判断标准。假手术组和氧化苦参碱对照组不造模, 于无菌条件下打开腹腔暴露并辨认盲肠, 关腹后分别尾 iv 生理盐水和氧化苦参碱 26 mg/kg, 其余各给药组造模后大鼠尾 iv 相应药物 (依据小鼠尾 iv 氧化苦参碱的 LD_{50} 222.79 mg/kg^[12]以及人和动物间按体表面积折算的等效剂量比值^[13], 计算出大鼠尾 iv 氧化苦参碱的 LD_{50} 为 155.95 mg/kg, 采用大鼠 LD_{50} 的 1/3 作为最高给药剂量), 给药体积均为 5 mL/kg, 给药 1 次。模型组给予等体积生理盐水。给药后 2 h 大鼠用 20% 乌拉坦 (10 mL/kg) ip 麻醉, 切取大鼠心尖部位的心肌组织, 待测。

2.2 RT-PCR 法检测心肌组织 NF- κB (p65)mRNA 的表达

2.2.1 总 RNA 的提取 每 100 mg 心肌组织加入 1 mL 的 Trizol, 冰上匀浆。室温条件下孵育 5 min, 加入 0.2 mL 氯仿, 4 $^{\circ}\text{C}$ 、12 000 $\times g$ 高速冷冻离心 15 min。将水样层 0.5 mL 加入 0.5 mL 异丙醇以沉淀 RNA, 加 75% 乙醇 1 mL 进行 RNA 洗脱, 无 RNA 酶的水层 20 μL 进行 RNA 再溶解, 取 1 μL 测浓度, 用无 RNA 酶水层将总 RNA 质量浓度调至 1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, -80 $^{\circ}\text{C}$ 分装保存。

2.2.2 NF- κB (p65) mRNA 引物的设计与合成 引物序列由美国 Primer Premier 5.0 软件设计, 由北京赛百盛公司合成。正向引物 5'TGATGTGCATCAAGTGG3', 反向引物 5'GAAGTTGAGTTTCGGGTAGGC 3', 扩增长度 296 bp, 退火温度 58 $^{\circ}\text{C}$ 。

2.2.3 PCR 扩增 反应总体积 25 μL , 按照 RT-PCR 试剂盒说明书指定的体积将无 RNA 酶水层、AMV/Tfi 5 $\times$ 缓冲液、dNTP 混合物、特异性上下游引物及 25 mmol/L MgSO_4 加入到置于冰上的 0.2 mL 薄壁离心管中, 配成反应混合物。反复吹吸混合物使其中各组分混合均匀, 然后向反应体系中加入 AMV 逆转录酶 TFI DNA 多聚酶, 反应管轻柔震荡 10 s 以混匀, 最后加入 RNA 模板, 轻轻混匀, 4 $^{\circ}\text{C}$ 、3 000 r/min 离心 30 s, 后置 PCR 仪启动反应。反应条件: 45 $^{\circ}\text{C}$, 逆转录反应 45 min; 94 $^{\circ}\text{C}$, 变性 2 min; 循环周期依次为解链变性 94 $^{\circ}\text{C}$, 1 min; 退火温度 58 $^{\circ}\text{C}$, 复性 1 min; 72 $^{\circ}\text{C}$, 延伸 50 s; 35 个循环周期后 72 $^{\circ}\text{C}$ 再延伸 7 min。2% 琼脂糖 TAE 凝胶上电泳, 观察结果。

2.2.4 电泳及结果分析 PCR 扩增产物 10 μL , 2% 琼脂糖凝胶电泳 30 min, 观察溴酚蓝的位置以判断电泳的速度。电泳结束将凝胶置于凝胶图像分析系统成像, 以 Bio-Image Analysis System 进行半定量分析。

2.3 Western blotting 法测定心肌组织 NF- κB (p65) 及 I κB - α 蛋白的表达

2.3.1 总蛋白提取及测定 每 100 mg 心肌组织加 Western 及 IP 细胞裂解液各 1 mL, 冰浴匀浆后 4 $^{\circ}\text{C}$ 、12 000 $\times g$ 离心 3 min, 取上清, 按照 BCA 蛋白测定试剂盒说明进行蛋白浓度测定。根据测定结果, 用 PBS 液将各样品蛋白稀释至 4 mg/mL。

2.3.2 Western blotting 测定及图像分析 取 40 μg 总蛋白加入上样缓冲液煮沸变性, 经 SDS/PAGE 凝

胶电泳, 电转移至 PVDE 膜, 封闭后与 1:200 稀释的一抗在 4 °C 孵育过夜, 再与 1:10 000 稀释的二抗室温孵育 2 h, 四氯-1-萘酚显色 1 min, 蒸馏水洗后保存图像。用凝胶图像分析成像系统进行扫描分析, 结果以目的条带面积灰度值做半定量检测。

2.4 放射免疫分析法测定心肌组织匀浆中 TNF- α 及 IL-1 β 水平

切取心肌组织 100 mg 置于匀浆器, 加入 3 倍体积的磷酸盐缓冲液, 冰浴匀浆, 4 °C、12 000 r/min 离心 20 min 后取上清液, 用放射免疫检测试剂盒测定 TNF- α 和 IL-1 β 蛋白水平。

表 1 感染性休克大鼠血压和心功能的改变 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 Changes of MAP and heart function in rats with septic shock ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	HR/(次·min ⁻¹)	MAP/mmHg	LVSP/mmHg	LVEDP/mmHg	$\pm$ LVdp/dt _{max} /(mmHg·min ⁻¹)
假手术	398.61 $\pm$ 8.30	106.80 $\pm$ 8.04	157.90 $\pm$ 11.27	22.64 $\pm$ 1.78	5 352.41 $\pm$ 220.30/-4 254.40 $\pm$ 184.02
模型	452.42 $\pm$ 9.34**	67.11 $\pm$ 6.02**	119.74 $\pm$ 10.63**	31.32 $\pm$ 2.24**	3 310.70 $\pm$ 296.08**/-2 879.22 $\pm$ 375.54**

与假手术组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs Sham group

3.2 对感染性休克大鼠心肌组织 NF- κ B (p65) mRNA 表达的影响

假手术组和氧化苦参碱对照组大鼠心肌组织 NF- κ B (p65) mRNA 表达水平相当, 组间无显著差异。与假手术组比较, 模型组大鼠心肌组织 NF- κ B (p65) mRNA 表达显著上调 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 氧化苦参碱各剂量组及地塞米松组 NF- κ B (p65) mRNA 表达明显下降 ($P < 0.05$)。结果见图 1 和表 2。

3.3 对感染性休克大鼠心肌组织 NF- κ B (p65) 及 I κ B- α 蛋白量的影响

与假手术组比较, 氧化苦参碱对照组大鼠心肌

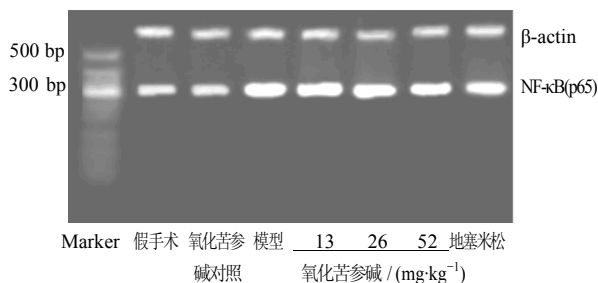


图 1 氧化苦参碱对感染性休克大鼠心肌组织 NF- κ B (p65) mRNA 表达的影响

Fig. 1 Effects of oxymatrine on NF- κ B mRNA (p65) expression in myocardial tissue of rats with septic shock

2.5 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 11.5 统计软件对多样本均数间比较采用 One-way ANOVA 分析, 组间比较采用 Student-Newman-Keuls 检验。

3 结果

3.1 感染性休克模型大鼠血压和心功能观察

与假手术组比较, 模型组心功能各项指标出现明显改变, 其中 HR 及 LVEDP 增加 ($P < 0.01$), MAP、LVESP、LVdp/dt_{max} 等指标降低 ($P < 0.01$), -LVdp/dt_{max} 负值减少 ($P < 0.01$)。表明感染性休克大鼠模型制备成功。结果见表 1。

表 2 氧化苦参碱对感染性休克大鼠心肌组织 NF- κ B (p65) mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Effect of oxymatrine on NF- κ B (p65) mRNA expression in myocardial tissue of rats with septic shock ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	NF- κ B (p65)
假手术	—	1.027 $\pm$ 0.074
氧化苦参碱对照	26	1.034 $\pm$ 0.036
模型	—	1.806 $\pm$ 0.045*
氧化苦参碱	13	1.339 $\pm$ 0.121 [#]
	26	1.292 $\pm$ 0.102 [#]
	52	1.225 $\pm$ 0.140 [#]
地塞米松	10	1.217 $\pm$ 0.124 [#]

与假手术组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$, 下表同

* $P < 0.05$ vs Sham group; [#] $P < 0.05$ vs model group, same as below

组织 NF- κ B (p65) 及 I κ B- α 蛋白的量无显著变化。与假手术组比较, 模型组大鼠心肌组织中 NF- κ B (p65) 及 I κ B- α 蛋白的量显著上调 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 氧化苦参碱各剂量组及地塞米松组 NF- κ B (p65) 及 I κ B- α 蛋白的量明显下降 ($P < 0.05$)。结果见图 2 和表 3。

3.4 对感染性休克大鼠心肌组织 TNF- α 及 IL-1 β 水平的影响

与假手术组比较, 氧化苦参碱对照组大鼠心肌

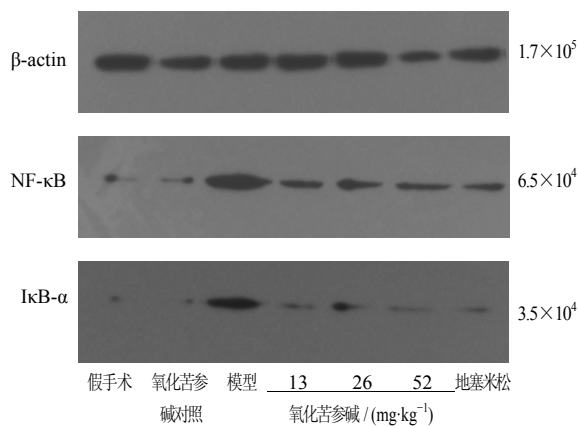


图 2 氧化苦参碱对感染性休克大鼠心肌 NF-κB (p65) 及 IκB-α 蛋白量的影响

Fig. 2 Effects of oxymatrine on NF-κB (p65) and IκB-α levels in myocardial tissue of rats with septic shock

表 3 氧化苦参碱对感染性休克大鼠心肌 NF-κB 及 IκB-α 蛋白量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 Effect of oxymatrine on NF-κB and IκB-α in myocardial tissue of rats with septic shock ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组 别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	NF-κB (p65)	IκB-α
假手术	—	0.426 ± 0.026	0.357 ± 0.020
氧化苦参碱对照	26	0.409 ± 0.032	0.317 ± 0.014
模型	—	1.210 ± 0.016*	0.815 ± 0.034*
氧化苦参碱	13	0.819 ± 0.017 [#]	0.608 ± 0.015 [#]
	26	0.676 ± 0.021 [#]	0.461 ± 0.023 [#]
	52	0.551 ± 0.035 [#]	0.301 ± 0.043 [#]
地塞米松	10	0.534 ± 0.042 [#]	0.325 ± 0.019 [#]

组织 TNF-α 及 IL-1β 水平无显著变化。与假手术组比较, 模型组大鼠心肌组织 TNF-α、IL-1β 水平显著上调 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 氧化苦参碱各剂量组及地塞米松组大鼠心肌组织 TNF-α 及 IL-1β 水平明显下降 ($P < 0.05$)。结果见表 4。

4 讨论

在前期实验中发现, 感染性休克大鼠尾 iv 氧化苦参碱 52、26 mg/kg 后, 心肌损伤不同程度地减轻, 表现为心肌结构基本正常, 水肿及变性、坏死等明显减轻^[10]。氧化苦参碱能使感染性休克大鼠 HR、LVDP 明显降低, MAP、LVSP、LVdp/dt_{max} 等明显升高, -LVdp/dt_{max} 增加 ($P < 0.01$)^[9]。上述结果提示, 氧化苦参碱能改善感染性休克大鼠的心功能, 但具体机制尚不清楚。

表 4 氧化苦参碱对感染性休克大鼠心肌组织 TNF-α 及 IL-1β 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 4 Effect of oxymatrine on TNF-α and IL-1β levels in myocardial tissue of rats with septic shock ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组 别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	TNF-α / (ng·mL ⁻¹)	IL-1β / (ng·mL ⁻¹)
假手术	—	1.97 ± 0.21	0.18 ± 0.06
氧化苦参碱对照	26	1.91 ± 0.32	0.21 ± 0.04
模型	—	2.96 ± 0.41*	0.81 ± 0.03*
氧化苦参碱	13	2.76 ± 0.17 [#]	0.71 ± 0.07 [#]
	26	2.49 ± 0.21 [#]	0.67 ± 0.02 [#]
	52	2.18 ± 0.05 [#]	0.35 ± 0.05 [#]
地塞米松	10	2.16 ± 0.22 [#]	0.31 ± 0.04 [#]

NF-κB 是参与免疫与炎症反应的重要细胞转录因子, 其活性的改变与感染性休克时炎症介质的产生与释放有密切关系^[7-8]。静息状态下, NF-κB 家族蛋白以同源或异二聚体的形式与 IκB 家族抑制蛋白 (NF-IκB) 结合, 以非活性形式存在于细胞质中, 非活性的 NF-κB 复合物和有活性的 NF-κB 在细胞质和细胞核之间形成动态平衡^[14]。在促炎因子 (TNF-α、IL-6)、细菌、病毒、LPS 等内外源性激活剂的刺激下, 通过接头蛋白激活诱导 NF-κB 激酶 (NF-κB-inducing kinase, NIK)。NIK 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 能磷酸化 IκB 激酶 (IKK 或 IκK) 并使其激活, 后者可使 IκB-α 磷酸化, 导致 IκB 与 NF-κB 解离, NF-κB 上的核定位信号区暴露, 并经核孔进入核内与相应 DNA 特定序列结合, 从而发挥其对基因转录的调控作用^[15-16]。NF-κB 能与许多细胞因子和炎症介质的基因启动子区域的固定核苷酸序列结合, 启动 TNF-α 和 IL-1β 等细胞因子的基因表达^[17]。本研究发现, 感染性休克模型大鼠心肌组织 NF-κB (p65) mRNA 表达显著上调, NF-κB (p65) 及 IκB-α 蛋白的量升高, 并与 TNF-α 及 IL-1β 水平的上升相一致; 在给予不同剂量的氧化苦参碱干预后, 上述指标明显改善, 表明氧化苦参碱对感染性休克大鼠心肌组织 NF-κB 通路有明显的抑制作用, 该作用可能是通过抑制了 NF-κB (p65) mRNA 的表达及 NIK 的活化, 从而抑制促炎因子 (TNF-α、IL-6)、细菌、病毒、LPS 等对 NF-κB 的激活作用而完成的。

参考文献

- [1] Sanders D B, Larson D F, Hunter K, *et al.* Comparison of

- tumor necrosis factor- α effect on the expression of iNOS in macrophage and cardiac myocytes [J]. *Perfusion*, 2001, 16(1): 67-74.
- [2] Neveire R R, Cepinskas G, Madorin W S, *et al.* LPS pretreatment ameliorates peritonitis-induced myocardial inflammation and dysfunction: Role of myocytes [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(3): H885-H892.
- [3] Habib F M, Springall D R, Davies G J. Tumor necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy [J]. *Lancet*, 1996, 347(9009): 1151-1155.
- [4] Simms M G, Walley K R. Activated macrophages decrease rat cardiac myocyte contractility: Importance of ICAM-1 dependent adhesion [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(1): H253-H260.
- [5] Joe E K, Sehussheim A E, Longrois D, *et al.* Regulation of cardiac myocyte contractile function by inducible nitric oxide synthase (iNOS): Mechanisms of contractile depression by nitric oxide [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1998, 30(2): 303-315.
- [6] Liu S F, Malik A B. NF- κ B activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 290(4): L622-L645.
- [7] 张鸣号, 徐 华, 王 菲, 等. 苦参素对感染性休克大鼠肺损伤防治作用的实验研究 [J]. 宁夏医学院学报, 2008, 30(4): 421-423.
- [8] 张鸣号, 李桂忠, 王 菲, 等. 苦参素对感染性休克大鼠肺组织 NF- κ B 通路的影响 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(20): 2390-2394.
- [9] 杨美玲, 张鸣号, 王秀玉, 等. 苦参素对感染性休克大鼠心功能保护作用的实验研究 [J]. 宁夏医科大学学报, 2010, 32(6): 666-668.
- [10] 张鸣号, 王秀玉, 曹 军. 氧化苦参碱对感染性休克大鼠心肌组织损伤防治作用的实验研究 [J]. 宁夏医科大学学报, 2010, 32(8): 876-879.
- [11] 金惠铭. 盲肠结扎穿刺后的大鼠败血症模型 [J]. 中国病理生理杂志, 1990, 6(2): 26.
- [12] 金少举, 蒋袁絮, 周 茹, 等. 甘珀酸钠苦参素包合物的急性毒性及对 CCl₄ 肝损伤小鼠的保护作用 [J]. 宁夏医学院学报, 2005, 27(4): 272-273.
- [13] 徐叔云, 卞如谦. 药理实验方法学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [14] Wang J, Wang X, Hussain S, *et al.* Distinct roles of different NF- κ B subunits in regulating inflammatory and T cell stimulatory gene expression in dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2007, 178(11): 6777-6788.
- [15] Cheng D S, Han W, Chen S M, *et al.* Airway epithelium controls lung inflammation and injury through the NF- κ B pathway [J]. *J Immunol*, 2007, 178(10): 6504-6513.
- [16] Everhart M B, Han W, Sherrill T P, *et al.* Duration and intensity of NF- κ B activity determine the severity of endotoxin-induced acute lung injury [J]. *J Immunol*, 2006, 176(8): 4995-5005.
- [17] Cheng D S, Han W, Chen S M, *et al.* Airway epithelium controls lung inflammation and injury through the NF- κ B pathway [J]. *J Immunol*, 2007, 178(10): 6504-6513.