

脓毒症大鼠肿瘤坏死因子- α 、内皮素-1、核因子 κ B表达与心肌损伤及药物影响的研究

徐盈, 苏洁, 钟玲, 陈国兵, 王建, 何忠宝
(云南省第一人民医院急诊ICU, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨米力农注射液对脓毒症大鼠心肌损伤的保护作用及其可能机制。 **方法** SD雄性大鼠45只,按随机数字分为对照组、假手术组、模型组及米力农小剂量组、大剂量组。采用盲肠结扎穿孔术(CLP)建立脓毒症模型,24h后取动脉血及左室心肌,检测血清心肌肌钙蛋白I(cTnI)、心肌同工酶CK-MB,心肌组织匀浆上清液肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、核因子 κ B(NF- κ B)及内皮素-1(ET-1)水平,观察心肌组织病理学改变。 **结果** 模型组血清cTnI、CK-MB及心肌TNF- α 、ET-1、NF- κ B水平较正常对照组明显升高;[cTnI(μ g/L)]: (19.425 ± 0.637) 比 (1.015 ± 0.210) ;[CK-MB(μ g/L)]: (4970.50 ± 562.56) 比 (423.67 ± 21.92) ;[TNF- α (pg/L)]: (956.70 ± 72.61) 比 (239.63 ± 37.21) ,[ET-1(pg/L)]: (786.92 ± 126.30) 比 (175.12 ± 28.35) ,[NF- κ B(μ g/mL)]: (53.96 ± 11.29) 比 (11.84 ± 2.95) ;均 $P < 0.01$ 。米力农小剂量组血清cTnI、CK-MB及TNF- α 、ET-1、NF- κ B水平与模型组比较差异无统计学意义;[cTnI(μ g/L)]: (15.572 ± 0.398) 比 (19.425 ± 0.637) ;[CK-MB(μ g/L)]: (4698.52 ± 501.52) 比 (4970.50 ± 562.56) ;[TNF- α (pg/L)]: (912.50 ± 96.67) 比 (956.70 ± 72.61) ;[ET-1(pg/L)]: (716.52 ± 63.71) 比 (786.92 ± 126.30) ,[NF- κ B(μ g/mL)]: (47.39 ± 12.35) 比 (53.96 ± 11.29) ;均 $P > 0.05$ 。米力农大剂量组血清cTnI、CK-MB及心肌TNF- α 、ET-1、NF- κ B较模型组明显降低,[cTnI(μ g/L)]: (3.520 ± 0.267) 比 (19.425 ± 0.637) ;[CK-MB(μ g/L)]: (3920.00 ± 516.49) 比 (4970.50 ± 562.56) ;[TNF- α (pg/L)]: (442.53 ± 75.67) 比 (956.70 ± 72.61) ;[ET-1(pg/L)]: (279.42 ± 37.59) 比 (786.92 ± 126.30) ,[NF- κ B(μ g/mL)]: (21.18 ± 8.19) 比 (53.96 ± 11.29) ;均 $P < 0.01$ 。 **结论** 大剂量米力农对脓毒症心肌损伤具有保护作用,其机制可能通过抑制心肌TNF- α 、ET-1、NF- κ B的表达而实现;小剂量米力农对脓毒症心肌损伤无保护作用。

[关键词] 米力农;脓毒症;心肌钙蛋白I;内皮素-1;核因子 κ B

[中图分类号] R459.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706(2013)02-0027-05

The Expression of Tumor Necrosis Factor - α , Endothelin -1 and Nuclear Factor κ B, Myocardial Injury and Effects of Drugs in Septic Rats

XU Ying, SU Jie, ZHONG Ling, CHEN Guo-bing, WANG Jian, HE Zhong-bao
(Dept. of Emergency ICU, The First People's Hospital of Yunnan Province, The Affiliated Kunhua Hospital of Kunming Medical University Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the protective effect and mechanism of Milrinone injection on the myocardial damage in rats with sepsis. **Methods** 45 male SD rats were randomly divided into 5 groups: control group, sham operation group, model group and low-dose milrinone group and high-dose group. The sepsis models were established by cecal ligation and puncture (CLP). Serum levels of cardiac troponin I (cTnI), cardiac enzyme CK-MB and myocardial tissue homogenate tumor necrosis factor- α (TNF- α), nuclear factor- κ -gene binding (NF- κ B) and endothelin-1 (ET-1) levels were detected in the artery blood after 24 hours. We also observed the histopathological changes of left ventricular myocardia. **Results** The serum levels of cTnI and CK-MB and the myocardial levels of TNF- α , NF- κ B and ET-1 in the model group were significantly higher than the normal

[作者简介] 徐盈(1966~),女,云南昆明市人,医学本科,副主任医师,主要从事重症医学临床研究工作。

control group. [cTnI (ug/L)]: (19.425 ± 0.637) vs (1.015 ± 0.210); [CK-MB (ug/L)]: (4 970.50 ± 562.56) vs (423.67 ± 21.92); [TNF-α (pg/L)]: (956.70 ± 72.61) vs (239.63 ± 37.21), [ET-1 (pg/L)]: (786.92 ± 126.30) vs (175.12 ± 28.35), [NF-κ B (ug/ml)]: (53.96 ± 11.29) vs (11.84 ± 2.95); $P < 0.01$. The serum levels of cTnI and CK-MB and the myocardial levels of TNF-α, NF-κ B and ET-1 had no statistically significant differences between model group and low-dose milrinone group. [cTnI (ug/L)]: (15.572 ± 0.398) vs (19.425 ± 0.637), [CK-MB (ug/L)]: (4698.52 ± 501.52) vs (4970.50 ± 562.56); [TNF-α (pg/L)]: (912.50 ± 96.67) vs (956.70 ± 72.61); [ET-1 (pg/L)]: (716.52 ± 63.71) vs (786.92 ± 126.30), [NF-κ B (ug/ml)]: (47.39 ± 12.35) vs (53.96 ± 11.29) ($P > 0.05$). The serum levels of cTnI and CK-MB and the myocardial levels of TNF-α, NF-κ B and ET-1 in the high-dose group were significantly lower than the model group. [cTnI (ug/L)]: (3.520 ± 0.267) vs (19.425 ± 0.637); [CK-MB (ug/L)]: (3920.00 ± 516.49) vs (4970.50 ± 562.56); [TNF-α (pg/L)]: (442.53 ± 75.67) vs (956.70 ± 72.61); [ET-1 (pg/L)]: (279.42 ± 37.59) vs (786.92 ± 126.30), [NF-κ B (ug/ml)]: (21.18 ± 8.1) vs (53.96 ± 11.29) ($P < 0.01$). **Conclusions** High dose of milrinone has protective effect on the myocardial damage in rats with sepsis, the mechanism may be related with the inhibition of the expression of myocardial TNF-α, NF-κ B and ET-1. Low dose of milrinone has no protective effect on the myocardial damage.

[Key words] Milrinone injection; Sepsis; cTnI; ET-1; NF-κ B

心肌损伤是脓毒症病死率显著增加的重要原因^[1,2], 约占 30%~80%^[3]. 目前脓毒症心肌损伤的机制已经形成一定共识, 普遍认为有多种机制参与致病, 循环中的心肌抑制因子包括肿瘤坏死因子 (TNF-α)、白细胞介素 (IL-1b, IL-6)、溶菌酶 (LZM) 和内皮素 -1 (ET-1) 等, 可以直接抑制心肌收缩; 线粒体功能不全和心肌细胞凋亡也是脓毒症心肌损伤的重要机制; 此外心肌能量代谢异常、钙离子代谢异常等均参与了这一病理生理过程^[4,5]. 因此, 早期联合运用药物治疗在脓毒症器官保护中一直备受关注; 米力农由于其正性肌力及扩张血管的作用已广泛用于治疗临床各类病因所导致的急慢性心衰, 本实验中采用复制脓毒症模型, 观察脓毒症大鼠血清肌钙蛋白 I、心肌同工酶 CK-MB 及心肌肿瘤坏死因子 -α、内皮素 -1、活化核因子 -kappa B (NF-κ B) 的改变及米力农对其的干预作用, 旨在进一步研究不同剂量米力农对脓毒症大鼠心肌的保护作用, 并观察其对心肌 TNF-α, ET-1、NF-κ B 的影响, 探讨米力农对脓毒症心肌保护的药理作用及可能机制.

1 材料与方法

1.1 实验动物分组及脓毒症模型制备

日龄 70~95 d 的雄性 SD 大鼠 62 只 (购自昆明医科大学动物实验中心), 体重 300~400 g, 平均 (355.32 ± 23.05) g, 按随机数字表法分为 5 组, 每组 12 只. 大鼠实验前禁食 12 h, 自由饮水, 10%水合氯醛 (100 mg/mg) 腹腔注射麻醉, 固定,

沿中下腹正中线切口 2 cm, 暴露腹腔脏器, 探查并将盲肠提出, 7 号丝线距盲肠根部 1.5 cm, 血管弓内结扎盲肠, 采用盲肠结扎穿孔术 (cecal ligation and puncture, CLP) 复制脓毒症模型. 正常对照组不予任何处置; 假手术组及模型组于制模后经尾静脉注射 4 mL 生理盐水, 12 h 后重复给药; 米力农小剂量组和大剂量组均于 CLP 制模后经大鼠尾静脉分别给予米力农 0.25 μg/(kg·min) 及 0.5 μg/(kg·min) (0.9%生理盐水稀释为 10 mL), 12 h 后重复给药 (米力农由山东鲁南制药有限公司生产). 本实验符合动物伦理学标准.

1.2 检测指标及方法

制模后 24 h 经腹主动脉采血 3 mL, 离心后取上清液 -70 °C 保存, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血清 CK-MB 及肌钙蛋白 I (cTnI) 浓度, 试剂盒购自美国雅培 (Abbott) 公司. 取血后处死大鼠, 取左心室尖部心肌组织分别用多聚甲醛水溶液和戊二醛固定, 苏木素 - 伊红 (HE) 染色进行光镜观察, 醋酸铀 - 枸盐酸铅双染行电镜检查; 其余心肌组织匀浆后取上清液, -70 °C 储存备用, 采用同相夹心法酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测 TNF-α (试剂盒由上海信然生物技术有限公司提供), 用放射免疫法测定 ET-1 (试剂盒购自上海研域化学试剂有限公司); NF-κ B 单克隆抗体 (McAb) 购自美国 Santa Cruz 公司.

1.3 统计学处理

计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 应用 SPSS 统计软件, 多组间比较采用单因素方差分析, 用 Levene's 法进行方差齐性检验, 方差齐用 LSD

法检验,方差不齐用 Tamhane's 法检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验的一般情况

预实验取 12 只大鼠复制脓毒症模型,死亡 4 只,剩余大鼠分别于制模后 6 h、12 h、18 h、24 h 各处死 2 只,取心肌组织制作病理切片,观察心肌病理改变。结果发现 CLP 后 24 h 心肌细胞出现明显间质水肿,结构排列疏松等显著病理变化,所以本研究选择 24 h 为实验观察时间点。

2.2 各组血清 cTnI, CK-MB 比较 (表 1): 正常

表 1 各组脓毒症大鼠血清 cTnI、CK-MB, 心肌 TNF- α 、ET-1 及 NF- κ B 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum levels of cTnI and CK-MB and myocardial contents of TNF- α , ET-1 and NF- κ B in rats among different groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CK-MB(μ g/L)	cTnI(μ g/L)	TNF- α (pg/L)	ET-1(pg/L)	NF- κ B (μ g/mL)
正常对照组	12	423.67 \pm 21.92	1.015 \pm 0.210	239.63 \pm 37.21	175.12 \pm 28.35	11.84 \pm 2.95
假手术组	12	470.50 \pm 22.95	1.327 \pm 0.012	294.00 \pm 34.51	227.86 \pm 51.71	10.65 \pm 2.26
模型组	12	4975.50 \pm 562.56 ^{***}	19.425 \pm 0.637 ^{***}	956.70 \pm 72.61 ^{***}	786.92 \pm 126.30 ^{***}	53.96 \pm 11.29 ^{***}
米力农小剂量组	12	4698.52 \pm 51.52 ^{***}	15.572 \pm 0.398 ^{***}	912.50 \pm 96.67 ^{***}	716.52 \pm 63.71 ^{***}	47.39 \pm 12.35 ^{***}
米力农大剂量组	12	3920.00 \pm 516.49 ^{**$\Delta$$\Delta$$\Delta$}	3.520 \pm 0.267 ^{**$\Delta$$\Delta$$\Delta$}	442.53 \pm 75.67 ^{**$\Delta$$\Delta$$\Delta$}	279.42 \pm 37.59 ^{**$\Delta$$\Delta$$\Delta$}	21.18 \pm 8.19 ^{**$\Delta$$\Delta$$\Delta$}

与正常对照组比较, ** $P < 0.01$; 与米力农小剂量组相比, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与假手术组相比, ^{##} $P < 0.01$ 。

2.3 各组心肌 TNF- α 、ET-1、NF- κ B 水平比较

模型组 TNF- α 、ET-1、NF- κ B 较正常对照组及假手术组明显升高 ($P < 0.01$); 米力农小剂量组 TNF- α 、ET-1、NF- κ B 较模型组无明显下降 ($P > 0.05$); 米力农大剂量组 TNF- α 、ET-1、NF- κ B 较模型组明显下降 ($P < 0.01$), 但较正常对照组及假手术组仍升高 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.4 各组心肌超微结构病理学改变

正常对照组, 假手术组大鼠心肌细胞超微结构未见明显异常, 肌纤维排列紧密整齐, 线粒体结构清晰; 模型组心肌纤维结构排列紊乱、肌丝断裂、溶解严重、肌质网高度肿胀、线粒体聚集、嵴结构模糊、出现带状空泡化改变、间质充血水肿、细胞核肿胀; 米力农小剂量组心肌充血及心肌细胞带状空泡化、细胞核肿胀、间质水肿、较模型组无明显减轻; 米力农大剂量组较模型组心肌病变减轻、心肌轻度肿胀, 肌丝结构排列尚规则、线粒体无明显肿胀、部分线粒体空泡化, 见图 1。

对照组与假手术组 cTnI 比较差异无统计学意义; 模型组 cTnI 水平较正常对照组及假手术组均明显升高 ($P < 0.01$); 米力农小剂量组 cTnI 浓度较模型组无效显著差异 ($P > 0.05$); 米力农大剂量组 cTnI 浓度较正常对照组及假手术组明显升高 (均 $P < 0.01$), 但较模型组明显降低 ($P < 0.01$)。模型组 CK-MB 浓度于 CLP 后 12 h 达高峰, 24 h 回落, 较正常对照组及假手术组明显升高, 比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$); 米力农小剂量组血清 CK-MB 含量从 CLP 后 18 h 起开始降低 ($P < 0.05$); 米力农大剂量组血清 CK-MB 从 12 h 开始明显降低 ($P < 0.01$)。

3 讨论

米力农是美国 Sterling 公司开发的高效, 低毒的二代双吡啶酮类强心剂, 属于非洋地黄类, 非儿茶酚胺类正性肌力药物; 米力农注射液为磷酸二酯酶抑制剂 (phosphodiesterases, PDEs), 其与心肌磷酸二酯酶 111 的酯化部分结合, 抑制磷酸二酯酶 111 对 cAMP 降解, 内环磷酸腺苷 (cAMP) 浓度升高, 增加 Ca^{++} 内流, 产生正性肌力作用, 并通过增高血管平滑肌细胞内 cAMP 含量而具有扩血管作用, 米力农的强心作用对心功能的维持具有重要作用^[6]。近年研究发现, 米力农具有减少脓毒症炎症因子表达的作用^[7]。现探讨其对脓毒症心肌损伤的保护作用及可能机制。

心肌酶谱检测对脓毒症早期心肌损伤的诊断具有重要的意义, CK-MB 是一种心肌特异性酶, 在评判心肌损伤上有较好的灵敏度, 是诊断心肌缺血/再灌注 (I/R) 损伤的“金标准”^[8]; cTnI 具有高度的心肌特异性, 是心肌损伤的特异性和敏感度指标^[9]。美国和欧洲心脏病协会把 CK-MB 和 cTnI 联合检测作为心肌梗死和心肌缺血的确诊标

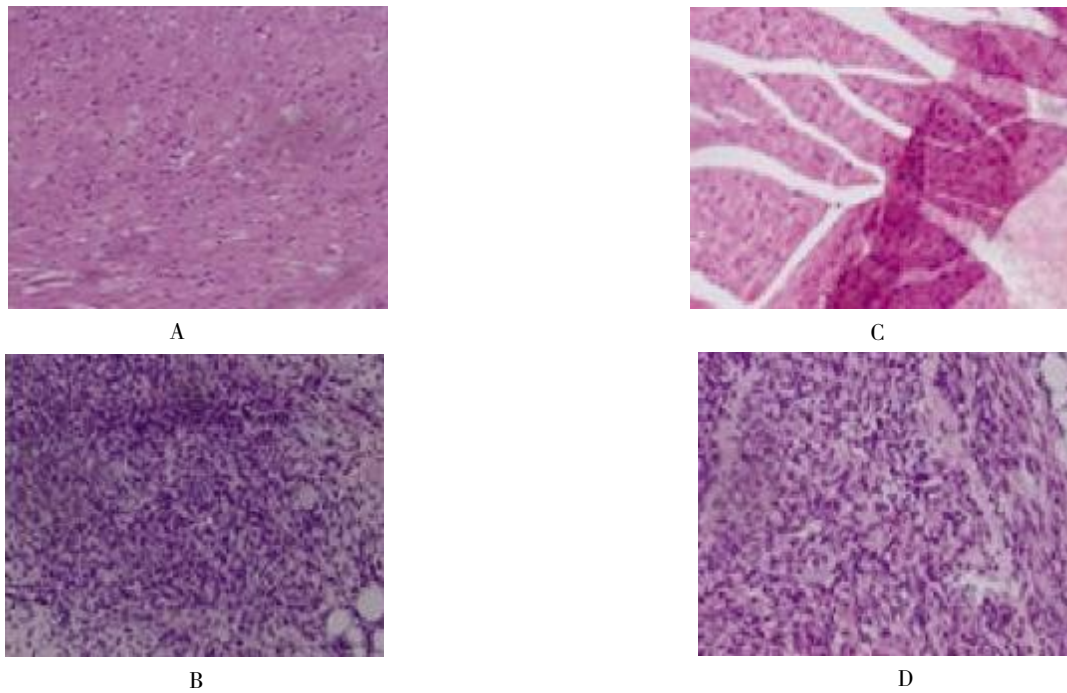


图 1 脓毒症大鼠心肌损伤及米力农药 G57BL/6-BAIb/c 心肌 HE 染色 ($\times 200$)

Fig. 1 The histopathological changes of myocardia of rats in each group after HE staining ($\times 200$)

A:正常对照组; B:模型组; C:米力农小剂量组; D:米力农大剂量组.

准^[10]. 研究表明, CK-MB, cTnI 浓度升高不仅提示缺血性心脏疾病中心肌损伤的存在, 而且预示脓毒症等非心源性疾病的心功能障碍及预后不良. 潘小进等^[11]报道, CLP 后 1 h 即出现 cTnI 升高, 提示脓毒症早期存在心肌损伤. Choprs M 等研究报道 cTnI 升高与脓毒症的病程进展及严重程度相关, 脓毒症晚期甚至 7 d 后仍有 cTnI 持续升高^[12]. 本研究中模型组大鼠 24 h 血清 cTnI, CK-MB 即明显升高, 出现了明显的心肌超微结构变化, 与文献报告基本一致. 实验中米力农大剂量组 CK-MB, cTnI 升高程度较模型组明显降低, 心肌病理改变较模型组比较得到改善, 提示大剂量米力农对脓毒症心肌损伤具有保护作用; 而组米力农小剂量组血清 CK-MB, cTnI 及心肌病理改变与模型组无明显差异, 实验证明小剂量米力农对脓毒症心肌损伤可能无保护作用.

单核/巨噬细胞及内皮细胞激活后大量释放的细胞因子在脓毒症心肌损伤中起重要作用^[13,14], TNF- α 是炎症反应的重要启动因子, 通过花生四烯酸代谢途径, 蛋白激酶途径, 氧自由基, 一氧化氮 (NO), 各种细胞毒性基因转录及核因子调控, ADP 核糖基化, DNA 片段等多种途径造成心肌损伤^[15]. 而 NF- κ B 是一种广泛存在于细胞中具有多向性转录调节作用的蛋白质因子, 它能与多种细胞因子、黏附分子基因启动子部位的位点发

生结合, 增强这些基因的转录和表达, 导致 TNF、IL-1、IL-6、IL-8、ICAM-1 和 P-selectin 等基因过度表达, 是炎症反应的核心, 抑制 NF- κ B 的活性可减少 IL-6、TNF- α 的产生^[16], 在整体水平上减少促炎基因的表达, 把处于高平衡状态的炎症因子水平下降到低水平或正常的平衡状态. ET-1 是内皮细胞产生的具有强烈收缩血管作用的小分子多肽物质, 研究发现, 脓毒症时 ET-1 不仅可直接作用与心肌, 导致心肌细胞过度收缩, 心肌细胞膜扭曲及保内网状结构不规则, ET-1 还参与机体多种功能的调节, 包括类似 TNF- α 等前炎症因子样作用^[16], 从而激活白细胞, 启动炎症反应, 导致心肌细胞损伤. ET-1 自身也受炎症因子尤其是 TNF- α 的刺激而释放, 这种恶性循环加重了心肌的损伤. 本研究显示, 模型组心肌 ET-1, TNF- α 、NF- κ B 水平明显升高; 小剂量米力农治疗后心肌 ET-1, TNF- α 、NF- κ B 水平较模型组无明显降低, 大剂量组 ET-1, TNF- α 、NF- κ B 升高程度较模型组显著降低, 表明大剂量米力农治疗能减轻 ET-1, TNF- α 、NF- κ B 对心肌组织的损伤作用.

PDEs 抑制剂被视作强效血管扩张剂和兼有抗血小板活性的药物而用于治疗心衰, 近年来, PDEs 作为新的治疗靶点^[17], 引起众多学者关注, 被认为是作用于细胞内作用靶点的新的抗炎药物

和中枢神经系统药物。研究表明, PDEs 可作用于中性粒细胞, 巨噬细胞, 嗜碱粒细胞, 单核细胞和嗜酸粒细胞^[18], 抑制多种炎症介质/细胞因子的释放, 抑制 TH2 细胞 IL-4, IL-5 基因的表达; 抑制白细胞的激活 (呼吸爆发), 抑制白细胞游走; 抑制白细胞黏附因子 (CAM) 的表达或上调; 诱导产生具有抑制活性的细胞因子, 如 IL-6; 诱导细胞凋亡, 刺激内源性激素和儿茶酚胺类物质的释放^[19,20]。本实验从单核/巨噬细胞激活及内皮细胞损伤来启动炎症反应的角度观察到脓毒症时存在心肌损伤, 伴有心肌 TNF- α , ET-1、NF- κ B 水平升高。小剂量米力农治疗 (0.25 μ g/kg) 对心肌局部 TNF- α , ET-1、NF- κ B 水平无明显干扰, 而大剂量米力农 (0.5 μ g/kg) 治疗能明显减少心肌 TNF- α , ET-1、NF- κ B 水平, 从而减轻脓毒症时各种细胞因子对心肌的损伤。研究表明 NF- κ B 调控 TNF- α 、IL-6 等多种炎症介质的释放, 从而进一步阐明 PDEs 抑制剂治疗脓毒症合并急性心肌损伤的作用机制在于抑制早期炎症反应因子 NF- κ B, 致使下游炎症介质的释放减少, 对器官及组织起到保护作用, 为临床脓毒症时早期应用米力农以减轻心肌损伤提供了理论根据。

[参考文献]

- [1] CHARPEN J, LUYT CE, FULLA Y, et al. brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis [J]. Crit Care Med, 2004, 32:660 - 665.
- [2] AMMANN P, FEHR T, MINDER E L, et al. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock Intensive [J]. Care Med, 2001, 27(6):965 - 969.
- [3] RIEDEMANN N C, GUO R F, WARD P A. Novel strategies for the treatment of sepsis [J]. Nat med, 2003, 9: 517 - 524.
- [4] ZANOTTI-CAVAZZONI S I, HOLLENBERG S M. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock [J]. Curr Opin Crit Care, 2009, 15:392 - 397.
- [5] HUNTER J D, DODDI M. Sepsis and the heart [J]. Br J Anaesth, 2010, 104(1):3 - 11
- [6] SMITH CJ, HUANG R, SUN D, et al. Development of decompensated dilated cardiomyopathy is associated with decreased gene expression and activity of the milrinone sensitive CAMP phosphodiesterase PDE3A [J]. Circulation, 1997, 96(9):3116.
- [7] BOHM M, DEUTSCH H J, HARTMANN D, et al. Improvement of postreceptor events by metoprolol treatment in patients with chronic heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 30(4):992.
- [8] MULLNER M, HIRSCHL M M, HERKNER H, et al. Creatinine kinase-mb fraction and cardiac troponin T to diagnose acute myocardial infarction after cardiopulmonary resuscitation [J]. J Am Coll Cardiol, 1996, 28(5):1220 - 1225.
- [9] 杨振华, 潘柏申, 许俊堂. 中华医学会检验学会文件: 心肌损伤标志物的应用准则 [J]. 中华检验医学杂志, 2002, 25(3):185 - 189.
- [10] ALPERT J S, THYGESEN K, ANTMAN E, et al. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the joint European society of cardiology/american college of cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(3):959 - 969.
- [11] 潘小进, 孙华. 兔脓毒症早期心肌功能的变化 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(5):355 - 357.
- [12] CHOPRA M, SHARMA A C. Distinct cardiodynamic and molecular characteristics during early and late stages of sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. Life Sci, 2007, 81(4):306-316.
- [13] LUSH C W, KVIETYS P R. Microvascular dysfunction in sepsis [J]. Microcirculation, 2000, 7(2):83 - 101.
- [14] CEPINSKAS G, SAVIETYS J, IONESCU C V, et al. PMN transendothelial migration decreases nuclear NF kappa B in IL-1 beta-activated endothelial cell: role of PECAM-1 [J]. J Cell Biol, 2003, (3), 161:641 - 651.
- [15] DINIS-OLIVEIRA R J, PINHO P G, FERREIRA A C, et al. Reactivity of paraquat with sodium salicylate: formation of stable complexes [J]. Toxicology, 2008, 24(9):130 - 139.
- [16] DSCHINTZIG T, RICHTER C, PFANNENSCHMIDT G, et al. Dexamethasone inhibits stimulation of pulmonary endothelins by proinflammatory cytokines: possible involvement of a nuclear factor kappa B dependent mechanism [J]. Intensive Care Med, 2009, 27(4):751 - 756.
- [17] PALACIOS J M, BELETA J, SEGARRA V. Second messenger systems as targets for new therapeutic agents: focus on selective phosphodiesterase inhibitor [J]. Farmaco, 1995, 150(12):819 - 827.
- [18] WRIGHT K F, TURNER C R, BECK J R, et al. Differential in vivo and in vitro bronchorelaxant activities of CP-80, 633, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2005, 75(8):1001 - 1008.
- [19] BARNETTE M S, BARTUS J O. Association of the anti-inflammatory activity of phosphodiesterase 4 (PDE 4) inhibitors with either inhibitor of PDE 4 catalytic activity or competition for [H] rolipram binding [J]. Biochem Pharmacol, 1996, 51(7):949 - 956.
- [20] BARNETTE M S, CHRISTENSEN S B. SB 207499 (Ari-flo), a potent and selective second generation phosphodiesterase 4 inhibitor in vitro anti-inflammatory actions [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1):420 - 426.

(2012-12-10 收稿)