

安胰颗粒对 SAP 大鼠胰腺组织 NF- κ B、iNOS、COX-2 表达的影响

文 玲¹, 边志远¹, 廖健思¹, 尹胡海¹, 田玉玲², 雷力民^{2*}

(1. 广西中医药大学, 广西南宁 530001; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西南宁 530011)

摘要: 目的 探究安胰颗粒对左旋精氨酸诱导的 SAP 大鼠胰腺组织 NF- κ B、iNOS、COX-2 表达的影响。方法 120 只 SD 大鼠随机分为正常组、模型组、IL-10 干预组、安胰颗粒组 (8 g/kg)。给药组预给药 3 d, 左旋精氨酸诱导 SAP 模型。HE 染色观察胰腺组织病理变化, RT-PCR 测定胰腺 NF- κ B mRNA 表达, 免疫组化检测 iNOS、COX-2 表达。结果 左旋精氨酸诱导 SAP 模型 3、6、12 h 后, 模型组胰腺组织 NF- κ B mRNA、iNOS 及 COX-2 表达均升高 ($P < 0.01$); 经 IL-10 及安胰颗粒干预后, NF- κ B mRNA、iNOS 及 COX-2 表达降低 ($P < 0.05$); 安胰颗粒组与 IL-10 干预组比较, 差异无统计学意义。结论 安胰颗粒能有效抑制 NF- κ B mRNA、iNOS 及 COX-2 的表达, 是其治疗重症急性胰腺炎的机制之一。

关键词: 安胰颗粒; 重症急性胰腺炎; NF- κ B/iNOS-COX-2 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2020)08-2043-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.08.014

Effects of Anyi Granules on the pancreatic expression of NF- κ B, iNOS and COX-2 of SAP rats

WEN Ling¹, BIAN Zhi-yuan¹, LIAO Jian-si¹, YIN Hu-hai¹, TIAN Yu-ling², LEI Li-min^{2*}

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China)

ABSTRACT: **AIM** To investigate the effects of Anyi Granules on the expression of NF- κ B, iNOS and COX-2 in the pancreas tissue of L-arginine-induced severe acute pancreatitis (SAP) rats. **METHODS** One hundred and twenty SD rats were randomly divided into normal group, model group, IL-10 intervention group, and Anyi Granules group (8 g/kg). L-arginine induced SAP models were established, and 3-day corresponding dosing upon groups later demanding further interventions was practiced. The rats were subjected to observation of the pathological pancreas changes by HE staining, the determination of pancreatic expression of NF- κ B mRNA by RT-PCR, and the detection of iNOS and COX-2 expression by immunohistochemistry. **RESULTS** The overall increased pancreatic expression of NF- κ B mRNA, iNOS and COX-2 in the model group was observed at 3, 6, and 12 h after L-arginine induction ($P < 0.01$). The two groups intervened with either IL-10 or Anyi Granules shared decreased expression of NF- κ B mRNA, iNOS and COX-2 ($P < 0.05$); and were observed with no statistically significant difference. **CONCLUSION** Anyi Granules highlight the SAP treatment due to their effective inhibition on the expression of NF- κ B mRNA, iNOS and COX-2.

KEY WORDS: Anyi Granules; severe acute pancreatitis (SAP); NF- κ B/iNOS-COX-2 signaling pathway

收稿日期: 2019-10-04

基金项目: 广西自然科学基金项目 (2015jjAA40320); 全国名老中医传承工作室 (雷力民名老中医传承工作室) 建设项目 (2018); 广西中医药大学研究生创新课题 (YCSY2018043)

作者简介: 文 玲 (1992—), 女, 硕士生, 从事消化系统疾病中西医结合防治研究。E-mail: 879026735@qq.com

* 通信作者: 雷力民 (1962—), 男, 博士, 教授, 主任医师, 从事中西医结合消化系统疾病临床与基础研究。E-mail: 3428817222qq.com

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是临床内科诊疗疾病中常见的需要长期治疗及有着高死亡率的急危重症, 总体病死率高达 20%~30%^[1]。起病早期可发生全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 随后导致多器官功能障碍综合征 (multiple organ syndrome, MODS)^[2]。研究表明 SAP 发病机制与细胞因子存在强相关性, 细胞因子不仅参与炎症反应, 同时可激活胰腺组织信号通路而参与胰腺微循环改变过程。核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 作为启动因子与多种细胞因子具有上下游关系。当 NF- κ B 被不适当激活而异常增高时, 一方面引起肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 (interleukin, IL) 等炎症因子基因转录后大量表达^[3], 引发 SIRS; 另一方面通过一系列联级反应放大刺激诱导型一氧化氮合成酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧合酶-2 (cyclo-oxygenase, COX-2) 等血管微循环相关因子快速表达而发生胰腺微循环障碍导致 MODS 走向死亡。本研究从核因子层面出发, 探讨 NF- κ B/iNOS-COX-2 信号通路对 SAP 时胰腺微循环的影响及安胰颗粒治疗 SAP 的作用机制。

1 材料

1.1 动物 清洁级雄性健康 SD 大鼠 120 只, 体重 200~250 g, 购自广西医科大学实验动物中心 [动物生产许可证号 SCXK (桂) 2017-0002]。

1.2 药物和试剂 安胰颗粒^[4]由大承气汤化裁, 主要含有生大黄、玄明粉、甘遂、红藤、莪术等, 由广西中医药大学监制, 江阴天江药业有限公司调配颗粒制剂 (批号 1207303); 白介素-10 (rh IL-10, 美国 PeproTech 公司); 左旋精氨酸 (L-arginine, 北京索莱宝科技有限公司); EDTA (pH=9.0) 抗原修复液 (武汉赛维尔生物科技有限公司, 货号 G1203); TRIzol 试剂 (美国 Thermo Fisher 公司, 货号 15596-026); RNase 抑制剂 (美国 ABI 公司, 货号 N8080119); 逆转录试剂盒 (美国 Thermo Fisher 公司, 货号 K1622); PCR 检测试剂盒 (德国 Qiagen 公司, 货号 208054); 苏木素染液 (武汉赛维尔生物科技有限公司, 货号 G1004); HRP 标记山羊抗大鼠 IgG (武汉赛维尔生物科技有限公司, 货号 GB23302, 稀释比 1:200); 组化试剂盒 DAB 显色剂 (武汉赛维尔生物科技有限公司, 货号 G1211)。

1.3 仪器 OCT 包埋剂 (日本 Sakura 公司); ABI

7500 实时荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司); 台式高速冷冻离心机 (湖南湘仪实验室仪器开发有限公司); 包埋机 (武汉俊杰电子有限公司); 病理切片仪 (上海徠卡仪器有限公司); 脱色摇床 (武汉赛维尔生物科技有限公司); 成像系统、正置荧光显微镜 (日本尼康公司)。

2 方法

2.1 分组、造模及给药 大鼠适应性喂养 3 d, 随机分为正常组、模型组、IL-10 干预组、安胰颗粒组。大鼠造模前禁食 12 h, 不禁水, 左旋精氨酸 (生理盐水配成 6% 溶液) 按 150 mg/100 g 给药剂量每隔 1 h 腹腔注射 1 次, 共 3 次, 诱导 SAP 模型^[5-6]。IL-10 干预组造模前 1 次给予 rh IL-10 10 000 U 预处理后诱导 SAP; 安胰颗粒组造模前给予安胰颗粒 (8 g/kg) 进行灌胃, 连续预给药 3 d 后诱导 SAP; 正常组和模型组予适量生理盐水灌胃。

2.2 样本采集 各组于造模后 3、6、12 h 时间点腹腔注射 10% 水合氯醛 (0.4 mg/g), 麻醉大鼠, 开腹见不同程度血性腹水, 肉眼见胰腺组织水肿、出血或色苍白坏死。摘取胰头组织, 一部分用于 mRNA 提取 (存于液氮), 一部分用于病理学评分及免疫组化检查 (4% 中性甲醛固定)。

2.3 胰腺组织 NF- κ B mRNA 测定 引物由赛默飞公司设计, 引物序列见表 1。TRIzol 法提取样本总 RNA, 取 2 μ g RNA 进行去 DNA 处理, 采用 Thermo 试剂盒进行逆转录, 再取逆转录好的 cDNA 作为模板进行 RT-PCR 检测, 反应条件为 95 $^{\circ}$ C, 2 min; 95 $^{\circ}$ C, 5 s; 60 $^{\circ}$ C, 30 s, 共 40 次循环。以 β -actin 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行数据分析。

表 1 引物序列

Tab. 1 Primer sequence

基因名称	引物序列(5'-3')
β -actin	正向 CCCATCTATGAGGGTTACGC
	反向 TTTAATGTCACGCACGATTTTC
NF- κ B	正向 GTAAGTCCAGACACAGACGA
	反向 TGAAAAGGCATAGGGCTGGG

2.4 胰腺组织病理切片 取各组的胰腺组织, 解冻并脱水, 石蜡包埋成功后切为多个 5 μ m 样本切片, 经展片及烤片后脱蜡并分别进行苏木素及伊红染液染色, 冲洗、脱水、脱蜡、风干封片后在光学显微镜下取 10 个视野摄片保存。经病理学评分后显示造模成功。

2.5 胰腺组织 iNOS、COX-2 测定 取4%中性甲醛固定的样本,切取所需部位组织块按常规步骤脱水浸蜡包埋及切片,展片、捞片、控片、烤片处理后对组织切片进行浸泡、修复、孵育、DAB显色、苏木素染色、脱水等处理后封片保存,拍照,采用免疫组化累积光密度值(IOD)分析方法(每组内每张切片随机挑选至少3个200倍视野进行拍照),将相同的黄棕色判读为阳性作为选择标准,用Image-Pro Plus 6.0进行分析,计算每张照片阳性的累积光密度值。

2.6 统计学分析 采用SPSS 22.0软件进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示。正态分布且方差齐时,多组间比较采用方差分析,两两比较采用LSD法;不满足正态分布或方差不齐时,采用Kruskal-Wallis非参数检验并作组间多重比较。按 $\alpha = 0.05$ 检验水准。

3 结果

3.1 胰腺组织损伤及病理学观察 正常组见正常白色胰腺组织,无明显腹水,病理标本见完整胰腺小叶及腺泡结构。模型组开腹见大量深红色血性腹水,腹水量随时间增加而增加,胰腺组织模糊不清呈暗红色,伴渗血或坏死;病理下见胰腺小叶、腺泡、细胞间隙增宽,胰腺小叶结构改变,大量炎症细胞浸润,腺泡肿胀、空泡化、坏死,且发生时间早。IL-10干预组及安胰颗粒组开腹见红色血性腹水,腹水量较模型组少,胰腺组织水肿呈苍白色或

见点状出血,胰腺边界模糊;病理下见胰腺小叶轻度水肿、间隙增宽、灶性或点状坏死,其水肿、变性坏死、炎症细胞浸润程度较模型组减轻。各组病理切片见图1。

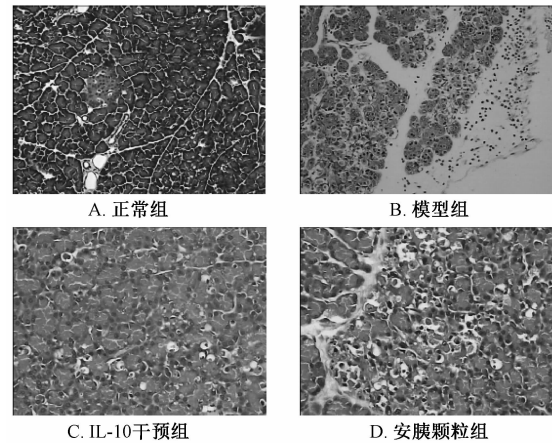


图1 造模后6h各组大鼠胰腺组织病理学(HE, ×200)
Fig.1 Image of pancreatic histopathology of each group six hours after modeling (HE, ×200)

3.2 胰腺组织 $NF-\kappa B$ mRNA 表达检测 左旋精氨酸诱导SAP模型3、6、12h后,模型组胰腺组织 $NF-\kappa B$ mRNA 表达均升高($P < 0.01$);经IL-10及安胰颗粒干预后, $NF-\kappa B$ mRNA 表达降低($P < 0.05$);IL-10干预组及安胰颗粒组各时间点比较,差异无统计学意义,见表2。尚不能认为安胰颗粒组抑制 $NF-\kappa B$ mRNA 表达能力较IL-10干预组佳。

表2 安胰颗粒对胰腺组织 $NF-\kappa B$ mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab.2 Effects of Anyi Granules on pancreatic expression of $NF-\kappa B$ mRNA($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	3 h	6 h	12 h
正常组	1.79±0.31	2.06±0.23	2.28±0.47
模型组	14.72±0.70**	16.91±0.64**	19.97±0.83**
IL-10干预组	6.84±0.32 [△]	10.48±0.27 [△]	13.91±0.81 [△]
安胰颗粒组	5.62±0.42 [△]	9.93±0.35 [△]	13.73±0.55 [△]

注:与正常组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$ 。

3.3 胰腺组织 iNOS 的表达检测 左旋精氨酸诱导SAP模型3、6、12h后,模型组大鼠胰腺组织 iNOS 表达升高($P < 0.01$);经IL-10及安胰颗粒干预后,iNOS 表达降低($P < 0.01$);IL-10干预组及

安胰颗粒组各时间点比较,差异无统计学意义,见表3。尚不能认为安胰颗粒组抑制 iNOS 的表达能力较IL-10干预组佳。各组胰腺组织 iNOS 第12小时的免疫组化见图2。

表3 安胰颗粒对胰腺组织 iNOS 表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab.3 Effects of Anyi Granules on pancreatic iNOS expression ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	3 h	6 h	12 h
正常组	1 089.45±218.77	1 057.83±187.07	1 062.67±167.30
模型组	3 019.91±390.94**	3 894.33±351.59**	4 883.14±384.15**
IL-10干预组	1 482.60±96.58 ^{△△}	1 512.92±137.04 ^{△△}	1 548.38±73.62 ^{△△}
安胰颗粒组	1 526.25±85.38 ^{△△}	1 590.28±105.24 ^{△△}	1 602.53±75.53 ^{△△}

注:与正常组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,^{△△} $P < 0.01$ 。

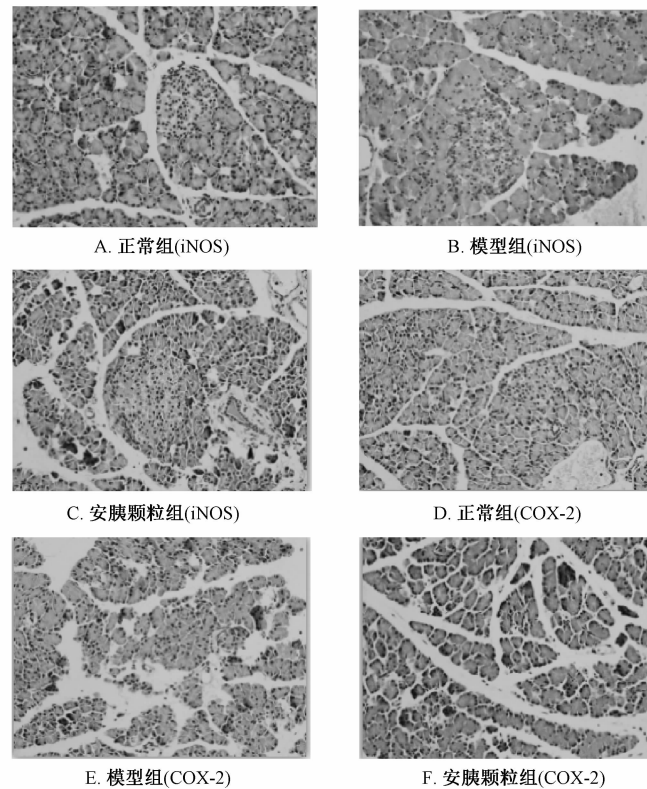


图2 免疫组化检测造模后12 h各组胰腺组织iNOS、COX-2表达(×200)

Fig. 2 Detection of pancreatic iNOS and COX-2 expression of each group twelve hours after modeling by immunohistochemical (×200)

3.4 胰腺组织 COX-2 的表达检测 左旋精氨酸诱导 SAP 模型 3、6、12 h 后, 模型组胰腺组织 COX-2 表达升高 ($P < 0.01$), 且 12 h 达到高峰; 经 IL-10 及安胰颗粒干预后, COX-2 表达降低

($P < 0.01$); IL-10 干预组及安胰颗粒组各时间点比较, 差异无统计学意义, 见表 4。尚不能认为安胰颗粒组抑制 COX-2 的表达能力较 IL-10 干预组佳。各组胰腺组织 COX-2 第 12 小时的免疫组化见图 2。

表 4 安胰颗粒对胰腺组织 COX-2 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 4 Effects of Anyi Granules on pancreatic COX-2 expression ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	3 h	6 h	12 h
正常组	261.31±21.20	302.67±27.06	288.30±39.80
模型组	2790.86±318.53**	3197.52±404.03**	3333.57±346.40**
IL-10 干预组	537.00±43.68 $\Delta\Delta$	585.50±37.52 $\Delta\Delta$	612.22±62.52 $\Delta\Delta$
安胰颗粒组	576.45±35.90 $\Delta\Delta$	627.64±22.84 $\Delta\Delta$	629.93±53.92 $\Delta\Delta$

注: 与正常组比, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

4 讨论

炎症浸润及微循环障碍同时影响 SAP 进程及预后, 众多研究已表明炎症因子参与 SAP 的发生, 但从微循环角度研究尚有不足, 本实验从 NF- κ B 对其下游因子 iNOS、COX-2 影响的角度阐明 SAP 时发生微循环障碍的可能机制。NF- κ B^[7-9] 是人体中普遍存在的核转录因子, 通常存在于细胞质且无活性, SAP 时 NF- κ B 受到刺激后迅速激活并移至细胞核中, 易位过程中介导众多炎症基因的表达, 进一步激活促炎细胞因子、趋化因子、黏附分子及

包括 iNOS、COX-2 在内的诱导酶等, 而这些因子或酶的表达又进一步激活更多的 NF- κ B, 如此循环往复, 炎症反应及微循环障碍持续加重。本实验中, 模型组造模后 3 h NF- κ B 表达明显升高, 12 h 达到本实验观察的峰值, 表明 NF- κ B 在 SAP 开始的 12 h 内呈递增趋势。一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 广泛存于内皮细胞、巨噬细胞、血小板和胰腺中, 在分子水平上调控 NO 合成。其分为 3 种亚型^[10], 其中神经型和内皮型在细胞及组织中持续存在但只生成极少量的 NO; 诱导型只

有在如 NF- κ B 的下游因子(肿瘤坏死因子、白介素 1、干扰素- α 等)刺激下才生成,诱导型 NOS 的生成能刺激产生大量的 NO。NO 是一种参与微循环和炎症反应的高活性自由基,在机体中不仅是一种信号分子也是内毒素或促炎细胞因子,与 SAP 的严重程度密切相关^[3]。SAP 过程中,iNOS 生成增加引起 NO 过度表达,造成胰腺微血管难治性扩张,血流瘀滞,胰腺微循环缺血,同时引起的胰腺缺血-再灌注损伤过程中生产大量氧自由基,直接损害包括胰管内皮细胞在内的胰腺微循环血管系统,引起严重的微循环障碍^[11-13]。本实验发现模型组 iNOS 的表达明显升高,进一步证实 iNOS 与 SAP 的密切关系。COX-2 是花生四烯酸转化为前列环素、血栓素和前列腺素等生理活性类花生酸的限速酶,在机体正常情况下在组织中不可测或表达极少,只有炎症发生时才会表达,因此其异常表达与炎症轻重程度密切相关^[14]。SAP 过程中,NF- κ B 可诱导 COX-2 生成,COX-2 的代谢产物中前列腺素 E2 (prostaglandin, PGE₂) 在炎症、胰岛破坏和抑制胰岛素分泌中起着关键作用^[15-16]。COX-2 亦可刺激 NO 生成增多,协同前列腺素直接影响胰岛细胞增殖、分化和血管生成,加快胰岛细胞凋亡而使胰腺微循环障碍进一步加重^[17-18]。NO 还可增强 COX-2 的活性,二者在相关研究的免疫反应性评分中表现出显著相关性^[18],在 SAP 中协同发挥作用,共同参与并加重胰腺微循环障碍。

安胰颗粒是以大承气汤加减理气止痛、清热解毒、活血祛瘀等药而成。SAP 早期即可出现微循环障碍,而轻症胰腺炎中并不明显,因此安胰颗粒特别选择了甘遂、红藤、莪术三药,轻症胰腺炎则不用,是安胰颗粒临床应用加减使用的特点。而红藤、莪术用于重症急性胰腺炎的文献鲜见,红藤功效清热解毒、活血止痛、治肠痈腹痛要药,莪术破血祛瘀、行气止痛,二药主要针对重症胰腺炎热毒血瘀互结的病理本质所用。方中红藤通过调节 NF- κ B 信号通路,抑制细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 的分泌,下调血栓素 2 水平及血栓素 2 与前列环素 2 的比值等来抑制或延缓炎症反应及损害,改善血管通透性以达到有效的抗炎抗凝作用^[19-22]。莪术可有效降低 NF- κ B 的表达来减少血管内皮因子(如 NO)的表达,NO 生成的减少既能缓解血液粘稠易凝状态,还能较好的抑制 COX-2,以减少其下游的 PGE₂ 介导的炎症免疫反应,达到缓解 SAP 病情的目的^[23-27]。安胰颗粒的配伍特点对于

SAP 不仅清热通腑、理气止痛,更有活血祛瘀之功,为其能有效治疗 SAP 提供进一步的可靠证据。在本实验中,由左旋精氨酸诱导的 SAP 在经过安胰颗粒灌胃预处理 3 d 后,水肿、炎性浸润、细胞损伤及胰腺出血坏死较模型组明显减轻,胰腺组织中 NF- κ B、iNOS、COX-2 表达也明显下降,表明安胰颗粒可能通过抑制三者的表达以减轻 SAP 时的炎症反应及微循环障碍程度。

本实验表明,SAP 发生时核因子- κ B 大量表达,iNOS、COX-2 表达也显著增加,安胰颗粒能显著降低 SAP 大鼠胰腺组织 NF- κ B、iNOS、COX-2 表达,通过阶梯性降低细胞因子的表达而改善胰腺微循环障碍的严重程度从而达到治疗 SAP 的目的。

参考文献:

- [1] Shi C, Hou C, Zhu X, et al. SRT1720 ameliorates sodium taurocholate-induced severe acute pancreatitis in rats by suppressing NF- κ B signalling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 50-57.
- [2] 方力争,方强,林玲,等.生长抑素及生长激素对重症急性胰腺炎外周血中性粒细胞凋亡的干预作用[J].*中华急诊医学杂志*, 2005, 14(4): 316-318.
- [3] 武永胜,李得溪,赵海平,等.银杏叶提取物对重症急性胰腺炎大鼠脑组织中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 表达水平的影响[J].*中国普外基础与临床杂志*, 2012, 19(6): 616-621.
- [4] 雷力民,田玉玲,林寿宁,等.安胰颗粒治疗急性胰腺炎的临床研究[J].*辽宁中医杂志*, 2007, 34(5): 598-599.
- [5] Zhan X, Wang F, Bi Y, et al. Animal models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of acute and chronic pancreatitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 311(3): G343-G355.
- [6] Al-Malki A L. Suppression of acute pancreatitis by L-lysine in mice[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 193.
- [7] Zhao S, Yang J, Liu T, et al. Dexamethasone inhibits NF- κ B p65 and HMGB1 expression in the pancreas of rats with severe acute pancreatitis [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 5345-5352.
- [8] Orabi A I, Sah S, Javed T A, et al. Dynamic imaging of pancreatic nuclear factor κ B (NF- κ B) activation in live mice using adeno-associated virus (AAV) infusion and bioluminescence [J]. *J Biol Chem*, 2016, 293(1): 1202.
- [9] Qian Y, Chen Y, Wang L, et al. Effects of baicalin on inflammatory reaction, oxidative stress and PKD1 and NF- κ B protein expressions in rats with severe acute pancreatitis I [J]. *Acta Cir Bras*, 2018, 33(7): 556-564.
- [10] Buchwalow I, Schnekenburger J, Atiakshin D, et al. Oxidative stress and NO generation in the rat pancreatitis induced by pancreatic duct ligation [J]. *Acta Histochem*, 2017, 119(3):

- 252-256.
- [11] 苏 磊,董红霖,王玉文,等. 急性胰腺炎大鼠模型中介素变化对胰腺功能及一氧化氮合酶的影响[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(4): 445-448.
- [12] 胡雨云,杨成彬,杜鹏辉. 罗格列酮对重症急性胰腺炎大鼠肾组织中一氧化氮及 NF- κ B/p65 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(6): 1474-1476.
- [13] 于春林,张国志. 血必净对急性胰腺炎大鼠血清一氧化氮的影响[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(5): 513-516.
- [14] Alhouayek M, Muccioli G G. COX-2-derived endocannabinoid metabolites as novel inflammatory mediators [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35(6): 284-292.
- [15] 蓝升红,周丽萍,屠金夫,等. 前列腺素 E2 对大鼠急性胰腺炎 IL-10 抗 TNF- α 、IL-1 β 的免疫干预作用[J]. 肝胆胰外科杂志, 2002, 14(3): 169-171.
- [16] 张 颖,袁 杉,汪 阳. 丹红注射液联合前列腺素 E 对急性胰腺炎患者微循环的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(23): 38-42.
- [17] Lan K C, Chiu C Y, Kao C W, et al. Advanced glycation end-products induce apoptosis in pancreatic islet endothelial cells via NF- κ B-activated cyclooxygenase-2/prostaglandin E2 up-regulation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124418.
- [18] Kumagai Y, Sobajima J, Higashi M, et al. Coexpression of COX-2 and iNOS in angiogenesis of superficial esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int Surg*, 2015, 100(4): 733-743.
- [19] 程晓平. 基于 NRF2/ARE 信号通路探讨红藤水提取物对炎症反应的调控作用[D]. 福州: 福建中医药大学, 2017.
- [20] 李明滢,任 荣,段 蓉,等. 复方红藤颗粒的药效学研究[J]. 中成药, 2016, 38(12): 2546-2550.
- [21] 王卫华,闫 坤,王丽霞,等. 红藤对 LPS 诱导流产小鼠的保胎作用及子宫巨噬细胞的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27(4): 325-329.
- [22] 黄淑凤,孟建国,孙 鑫,等. 大血藤对苯酚胶浆致盆腔炎模型大鼠血清 PGI₂、TXA₂ 的影响[J]. 陕西中医学院学报, 2012, 35(5): 69-70.
- [23] 王 娟,刁 珂,侯艳芳,等. 莪术醇对 A549 细胞增殖、核因子- κ B 及血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(10): 3024-3027.
- [24] 徐立春,陈海燕,文 洁,等. 莪术醇对人胃癌细胞凋亡、MMP2、NO 影响的初步探讨[J]. 中国医药导报, 2012, 9(34): 18-21.
- [25] 宋爱莉,张敬涛,李静蔚,等. 莪术油对乳腺癌癌前病变造模大鼠血液流变学及乳房微循环的影响[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(3): 458-460.
- [26] 王 珊,郑艳萍,孙秀燕,等. 温莪术油对脂多糖活化巨噬细胞释放一氧化氮的抑制作用[J]. 烟台大学学报(自然科学与工程版), 2008, 21(1): 71-74.
- [27] 张 弘,张连荣,姜海军,等. 莪术醇对胃癌 SGC7901 细胞凋亡及 AIF、Endo G 表达的影响[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(9): 703-707.