

- [7] Michael W. Steffes, Derek Schmidt, Rebecca Mccrery, et al. Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients[J]. *Kidney International*, 2001, 59(6): 2104-2113.
- [8] 匡蕾, 叶山东. nephrin 与糖尿病肾病的关系[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2011, 4, 31(2): 140-144.
- [9] William M. Deen. What determines glomerular capillary permeability[J]. *commentaries*, 2004, 10(114): 1412-1414.
- [10] Petri Aaltonen, Pauliina Luimula, Eva Astrom, et al. Changes in the Expression of nephrin Gene and Protein in Experimental Diabetic Nephropathy[J]. *Laboratory Investigation*, 2001, 81(9): 1185-1190.
- [11] 柳迎昭, 吴晨光, 宋丽敏, 等. 糖尿病大鼠肾脏 nephrin 表达的动态观察[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2010, 26(6): 733-737.
- [12] Harry Holthofer, Heikki Ahola, Marja-Liisa Solin, et al. nephrin Localizes at the Podocyte Filtration Slit Area and Is Characteristically Spliced in the Human Kidney[J]. *American Journal of Pathology*, 1999, 155(5): 1681-1687.
- [13] 高旭光, 任现国, 张沛. 裂孔膜蛋白 nephrin 和 podocin 与后天获得性肾脏疾病关系研究进展[J]. *新进展*, 2011, 14(14): 1617-1619.
- [14] 李俊美, 吕仁和教授治疗糖尿病肾病的经验[J]. *四川中医*, 2009, 27(5): 1-3.
- [15] 赵迪. 高彦彬教授治疗糖尿病肾病学术思想和经验[J]. *中医研究*, 2007, 20(1): 42-44.
- [16] 艾志敏. 芪卫颗粒干预糖尿病肾病临床和部分作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [17] 李敏州, 高彦彬, 马鸣飞, 等. 芪卫颗粒对 KK-Ay 小鼠肾组织 TGF- β_1 /Smads 信号转导通路的影响[J]. *中医杂志*, 2013, 54(13): 1141-1144.
- [18] 周静鑫. 芪卫颗粒干预糖尿病肾病临床疗效及其保护足细胞作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [19] 李步满, 高彦彬, 吴丽丽, 等. 中药芪卫颗粒对 2 型糖尿病大鼠肾脏氧化应激及病理改变的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2011, 12(1): 20-23.

(收稿日期: 2014-10-20)

(本文编辑: 蒲晓田)

三七皂甙 Rb1 对急性呼吸衰竭大鼠的影响及作用机制的研究

李忆兰 戴富林 张杰根 武凡

【摘要】 目的 探讨三七皂甙 Rb1 对急性呼吸衰竭大鼠肺脏线粒体功能的影响及作用机制。**方法** 将 Wistar 大鼠随机分为 4 组, 分别为对照组、呼吸衰竭模型组、Rb1 治疗 1 组(低剂量组 5 mg/kg)、Rb1 治疗 2 组(高剂量组 10 mg/kg), 每组 10 只。采用舌静脉注射内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)复制大鼠急性呼吸衰竭模型, 于大鼠急性呼吸衰竭 3 小时后, 迅速取出大鼠肺脏, 低温差速离心法提取肺脏组织线粒体, 用荧光偏振法检测肺脏线粒体膜的流动性和膜的微粘度。用 RT-PCR 测定细胞色素氧化酶 II mRNA 表达的变化, 用^[3H]油酸标记的大肠杆菌作为底物, 测定呼吸衰竭大鼠分泌性磷脂酶 A2 活性的变化。**结果** 大鼠呼吸衰竭肺脏线粒体膜的流动性下降, 呼吸衰竭组线粒体膜细胞色素氧化酶 II 基因表达增强, 2 小时达高峰。分泌性磷脂酶 A2 活性 1 小时增强, 5 小时达高峰, 三七皂甙 Rb1 低剂量组(5 mg/kg)可使线粒体膜流动性下降, 细胞色素氧化酶 II mRNA 表达增强, 三七皂甙 Rb1 高剂量组(10 mg/kg)与模型组相比有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 三七皂甙 Rb1 对呼吸衰竭有保护作用($P < 0.05$), 其中高剂量组对呼吸衰竭大鼠有显著的保护作用($P < 0.01$)。

【关键词】 三七皂甙 Rb1; 急性呼吸衰竭; 膜的流动性; 细胞色素氧化酶 II; 分泌性磷脂酶 A2

【中图分类号】 R285, R563.8 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.02.005

基金项目: 河北省科学技术研究与发展计划细化项目(11276103D-6)

作者单位: 072750 河北省涿州市医院肿瘤科

作者简介: 李忆兰(1977-), 女, 本科, 主治医师。研究方向: 三七皂甙 Rb1 对急性呼吸衰竭的作用机理。E-mail: 1634772023@qq.com

通讯作者: 戴富林(1947-), 硕士, 主任医师。研究方向: 急慢性呼吸衰竭的机理研究。E-mail: 1634772023@qq.com

Research on effect and action mechanism of *Panax Notoginseng* saponins Rb1 on acute respiratory failure rats LI Yi-lan, DAI Fu-lin, ZHANG Jie-gen, et al. Oncology department, Zhuozhou city hospital, Hebei, Zhuozhou 072750, China

【Abstract】 Objective To research about the function and function mechanism of *Panax Notoginseng* saponins Rb1 on the mitochondrial of lung of acute respiratory failure rats. **Methods** Wistar rats were randomly divided into 4 groups, including control group, respiratory failure model group, Rb1 Treatment Group 1 (low dose group of 5mg/kg), Rb1 Treatment Group 2 (high dose group of 10 mg/kg). There were 10 rats in each group. The lipopolysaccharide (LPS) was injected through the lingual vein to duplicate the acute respiratory failure model of rats. 3h after the acute respiratory failure of rats, the lungs of the rats were quickly removed. After blending with the homogenizer, the low temperature differential centrifugation was used to extract the mitochondria in the lung tissue, and the membrane fluidity of mitochondria was determined. The fluorescence polarization method was used to detect the potential of mitochondrial membrane of the lung membrane fluidity. RT-PCR was used to determine the change of expression of mRNA in Cytochrome Oxidase II. Secretory phospholipase A2 (sPLA2) activity was tested by labeled *E. coli* membrane with [³H] oleic acid as substrate to determine the change of the activity of secretory phospholipase A2 of respiratory failure rats. **Results** Acute respiratory failure model of rats lung mitochondria decreased. The gene expression of cytochrome oxidase II was enhanced, and reached the peak after 2h. The membrane fluidity and the micro viscosity of membrane decreased. The activity of secretory phospholipase A2 was enhanced after 1h, and reached the peak after 5h. After the treatment with *Panax Notoginseng* saponins Rb1 of 5mg/kg, the expression of mRNA of cytochrome oxidase II could be inhibited. 10 mg/kg of Rb1 has statistical significance compared with the model group. **Conclusion** The high dose group of *Panax Notoginseng* saponins Rb1 has significant protective effect on the respiratory failure rats.

【Key words】 *Panax Notoginseng* saponins Rb1; Respiratory failure; Membrane fluidity; Cytochrome oxidase II; Secretory phospholipase A2

三七总皂甙(*Panax Notoginseng* saponins, PNS)是中药三七的主要有效成分,在心血管系统、呼吸系统、神经系统及免疫系统等多方面具有良好的药理作用,临床应用广泛,具有良好的新药开发价值。其中,三七皂甙 R1、人参皂苷 Rg1 和三七皂甙 Rb1 是公认的代表性成分。陆燕等^[1-2]认为三七总皂甙及其主要成分 Rg1、Rb1 等对急性呼吸衰竭有一定的保护作用。目前对三七皂甙 Rg1 的研究很多,但是对三七皂甙 Rb1 的研究甚少,而且机制尚不明确。严重感染、创伤、休克后,常出现以呼吸窘迫和低氧血症为特征的一种急性进行性呼吸困难,为临床常见的危重症之一,死亡率很高,急性肺损伤严重威胁人类健康,是目前医学界研究的一个热点。本试验采用舌静脉注射内毒素脂多糖复制大鼠急性呼吸衰竭模型,用荧光偏振法检测肺脏线粒体膜电位和膜的微黏度。用 RT-PCR 测定细胞色素氧化酶(cytochrome oxidase, COX) II mRNA 表达的变化,用 [³H] 油酸标记的大肠杆菌作为底物,测定急性呼吸衰竭大鼠分泌性磷脂酶(secretory phospholipase, sPL) A2 活性的变化。从三七皂甙 Rb1 对急性呼吸衰竭的影响方面入手,旨在为研究三七皂甙

Rb1 治疗呼吸系统疾患,特别是急性呼吸衰竭提供尽可能详尽的实验依据和理论基础。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

三七皂甙 Rb1 购自昆明植物研究所。Hepes、IV 型胶原酶、胰蛋白酶抑制剂、Percoll、均购于 sigma 公司。

1.2 实验动物

雄性 Wistar 大鼠 40 只,体质量(200 ± 10)g,动物购自河北医科大学动物实验中心,合格证号:冀医动字第 04056。

1.3 动物模型的制作

健康 Wistar 大鼠 40 只随机分为 4 组:正常对照组、呼吸衰竭模型组、Rb1 低剂量组(5 mg/kg)、Rb1 高剂量组(10 mg/kg),每组 10 只。采用舌静脉注射内毒素脂多糖复制大鼠急性肺损伤模型,于大鼠急性肺损伤 3 小时后给予 Rb1 治疗 3 小时,断头放血处死。

1.4 标本采集

4 组大鼠按不同指标所需时间从尾静脉收集血

液分离血清,放置 -20°C 储存。迅速取出大鼠肺脏,低温差速离心法提取肺脏组织线粒体,测定线粒膜的流动性及膜的微黏度,测定 sPLA2 活性的变化,测定 COX II 的表达。

1.5 线粒体膜流动性的测定

取新鲜肺脏组织,按照文献^[3]并加以改进,用差速离心法获得线粒体,将线粒体悬浮在 1.5 mL 分离递质中,卡马氏兰测定蛋白质含量使蛋白质浓度为 5 mg/mL,采用荧光标记与荧光偏振法,激发光波 362 nm,发射光波长 432 nm,在荧光分光光度计上(加偏振片)测定膜荧光偏振度(P),按公式 $\eta = 2p/0.46 - P$,求出平均微粘度,用于膜流动性的测定。

1.6 COX II 表达的测定

1.6.1 引物的合成 参照文献^[4]细胞色素氧化酶 II (COX II) 上游引物序列:TCGACCCCCTACAACGTGTTTCAAGG,下游引物序列:AAATCATGTGGATGTGTCTAGTTGTGGC; β -actin(管家基因)上游引物序列:AAATCGTCGGTGACATCAAA,下游引物序列:ATCGTACTCGTGCTTGCTGA。

1.6.2 总 RNA 的分离 应用 Tripure isolation reagent (Roche) 分离细胞总 RNA,按说明书要求操作。

1.6.3 RT-PCR 检测 COX II mRNA 的变化应用日本宝生物公司 TaKaRa RT-PCR Kit (AMV) 检测,按要求操作。琼脂糖凝胶电泳检测:紫外灯下观察,凝胶成像系统扫描存盘。记录各条带积分光密度(OD),将各个检测基因与自身 β -actin 条带 OD 相比较得到其相对 OD。

1.7 sPLA2 活性的测定:

参考文献^[5]制备的^[3H]油酸标记的大肠杆菌为 sPLA2 的底物。测定时取上清液 100 μL 加闪烁液 6 mL,避光静置 12 小时作液闪计数。sPLA2 单位定义:以每升样品 37°C 每分钟水解 1 nmol 磷脂量为 1 个单位。

1.8 统计学分析

各组数据用 SPSS 16.0 统计软件分析进行数据处理,计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,Rb1 对大鼠肺上皮细胞线粒体膜流动性的比较、各组大鼠肺上皮细胞线粒体编码基因 COX II 表达的变化、呼吸衰竭大鼠肺脏线粒体 sPLA2 活性时向性变化这 3 个内容采用多组间单因素方差分析和组间 Q 检验, $P < 0.05$ 为差异显著, $P < 0.01$ 为差异非常显著。呼吸衰竭大鼠肺脏线粒体 sPLA2 活性时向性变化

采用相关分析,相关分析用 Person's r test 检验。

2 结果

2.1 Rb1 对大鼠肺脏线粒体膜流动性的影响

试验结果显示大鼠急性呼吸衰竭后,可使肺脏线粒体膜损伤,破坏膜磷脂层。线粒体肿胀,膜流动性降低,膜的微黏度增加。三七皂甙 Rb1 高、低剂量组治疗后,可明显提高线粒体膜流动性,降低膜的微黏度,与呼衰组比较有显著性差异 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 Rb1 对大鼠肺上皮细胞线粒体膜流动性的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	荧光偏振度	膜微粘度
正常对照组	0.301 ± 0.072	1.899 ± 0.521
呼吸衰竭模型组	0.625 ± 0.124^{abc}	5.832 ± 1.323^{abc}
Rb1 低剂量组	0.464 ± 0.068^{abc}	3.349 ± 0.734^{abc}
Rb1 高剂量组	0.387 ± 0.063^{abc}	2.141 ± 0.523^{abc}

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与呼衰组比较,^b $P < 0.01$;与 Rb1 低剂量组比较,^c $P < 0.05$

2.2 Rb1 对大鼠肺脏线粒体 COX II mRNA 表达的影响

观察急性呼吸衰竭大鼠肺脏线粒体 COX II mRNA 的表达变化,COX II 基因表达 1 小时开始逐渐增强,2 小时表达最强,达到高峰,随着呼吸衰竭时间延长,表达又逐渐减弱,呼吸衰竭晚期 5 小时表达显著低于正常对照组 ($P < 0.01$);Rb1 低剂量组 (5 mg/kg) 治疗后,可使 COX II mRNA 表达增强 ($P < 0.01$)。Rb1 高剂量组 (10 mg/kg) 治疗后,与对照组相比,表达有显著性差异 $P < 0.01$ 。

呼吸衰竭大鼠 1 小时 COX II 的表达量是 (1.40 ± 0.04) 开始逐渐增加,2 小时达高峰,2 小时是 (3.08 ± 0.03),维持到 3~4 小时后其表达量逐渐减少,3 小时是 (1.22 ± 0.03),5 小时后明显低于对照组。5 小时是 (0.54 ± 0.02),对照组是 (1.23 ± 0.03),Rb1 高剂量组 5 小时其表达量与对照组相比有显著性差异。 ($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 Rb1 对大鼠肺脏线粒体 sPLA2 活性的影响

急性呼吸衰竭组大鼠肺脏线粒体 sPLA2 于 1 小时内迅速增加,其活性为 172.55 U/L,于第 3 小时达高峰,其活性为 214.22 U/L,自此平缓下降,第 5 小时活性最低,为 162.77 U/L,sPLA2 活性与对照组

表 2 各组大鼠肺上皮细胞线粒体编码基因 COX II 表达的变化($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	1h	2h	3h	4h	5h
正常对照组	1.23 ± 0.03	1.81 ± 0.04	2.13 ± 0.03	1.46 ± 0.02	0.51 ± 0.03
呼吸衰竭模型组	1.41 ± 0.04 ^a	3.08 ± 0.03 ^a	1.22 ± 0.03	1.12 ± 0.02	0.54 ± 0.02
Rb1 低剂量组	1.75 ± 0.03 ^{ab}	2.04 ± 0.04 ^{ab}	3.03 ± 0.03 ^a	1.47 ± 0.02 ^a	0.55 ± 0.03 ^a
Rb1 高剂量组	2.75 ± 0.03 ^b	2.26 ± 0.04 ^b	3.53 ± 0.03 ^b	3.02 ± 0.02 ^b	1.88 ± 0.03 ^b

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与 Rb1 高剂量组比较,^b $P < 0.05$

表 3 呼吸衰竭大鼠肺脏线粒体 sPLA2 活性时向性变化(U/L, $\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	1h	2h	3h	4h	5h
正常对照组	41.22 ± 7.33	41.58 ± 8.22	42.11 ± 7.34	40.55 ± 6.43	41.37 ± 5.82
呼吸衰竭模型组	172.55 ± 28.51 ^{cb}	192.38 ± 30.31 ^{cb}	214.22 ± 41.33 ^{cb}	191.45 ± 34.55 ^{ab}	162.77 ± 30.22 ^{ab}
Rb1 低剂量组	73.55 ± 14.22 ^{ab}	93.32 ± 16.21 ^{ab}	98.77 ± 17.32 ^{ab}	108.22 ± 25.33 ^{ab}	121.07 ± 26.77 ^{ab}
Rb1 高剂量组	56.44 ± 8.23 ^{cb}	59.45 ± 9.23 ^{cb}	60.32 ± 9.91 ^{cb}	63.44 ± 10.11 ^{cb}	62.11 ± 9.38 ^{cb}

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;低剂量和高剂量组与呼吸组比较,^b $P < 0.01$ 。Rb1 低剂量组与 Rb1 高剂量组相关性比较 $r = 0.945 (P < 0.01)$

相比, $P < 0.01$,低剂量和高剂量组与呼吸组比较 $P < 0.01$,Rb1 低剂量组与 Rb1 高剂量组相关性比较 $r = 0.945 (P < 0.01)$ 。Rb1 高剂量组 sPLA2 活性明显低于相应的 Rb1 低剂量组。实验结果显示,与对照组相比,大鼠急性呼吸衰竭导致 sPLA2 活性明显增加($P < 0.01$),三七皂甙 Rb1 低剂量组与高剂量组显著抑制 sPLA2 的活性,三七皂甙 Rb1 低剂量组与高剂量组有明显的相关性,其 Rb1 高剂量组 sPLA2 的活性明显低于相应的 Rb1 低剂量组。见表 3。

3 讨论

线粒体膜电位是指存在于生物膜两侧的电位差,是评价线粒体膜非常敏感的指标,本研究检测到急性呼吸衰竭大鼠线粒体膜的流动性明显下降,其差异与对照组相比均有统计学意义($P < 0.01$),提示损伤急性呼吸衰竭大鼠肺脏线粒体膜严重损伤,导致线粒体膜刚性增加,流动性下降,本实验采用荧光偏振法,以 DPH 作为荧光探针标记线粒体膜以测定线粒体膜的流动性,荧光偏振度大,膜流动性小;反之,荧光偏振度小,膜的流动性大。本试验与模型组相比,三七皂甙 Rb1 低剂量组和高剂量组降低呼吸衰竭大鼠微黏度,提高膜的流动性($P < 0.01$),保护了线粒体膜的完整性,推测对线粒体的功能会产生影响。急性呼吸衰竭是一非常复杂的过程,研究发现^[6]在内毒素介导的肺损伤情况下,肺组织内可产生大量自由基,而膜上富含不饱和脂肪酸的线粒

体则成为自由基攻击的主要靶点,这其中包括线粒体膜肿胀、线粒体膜流动性降低、膜的微黏度增高、酶活性降低。

测定急性呼吸衰竭时 sPLA2 活性的时相性变化。本实验采用^[3H]油酸标记的大肠杆菌为 sPLA2 的底物。sPLA2 的激活对 Ca^{2+} 有高度依赖性,sPLA2 激活后可在 Sn-2 位酯酰键处水解膜磷脂,引起细胞膜的损害,导致细胞膜通透性增加,进一步加重 Ca^{2+} 升高,使胞内 Ca^{2+} 转运失控,线粒体内代偿性 Ca^{2+} 蓄积,磷脂酶 A2 水解甘油磷酸酯的 Sn-2 位脂肪酸酰脂键,产生游离的花生四烯酸和溶血卵磷脂。Marniatis 等报道^[7],在正常情况下,磷脂酰丝氨酸(PS)位于磷脂双分子层的内侧不易被 sPLA2 水解。当线粒体受损时,线粒体膜分子重排,磷脂酰丝氨酸(PS)暴露在胞膜外侧,而 sPLA2 水解的最适底物为磷脂酰丝氨酸(PS),因此 sPLA2 迅速水解磷脂酰丝氨酸(PS)产生并释放溶血卵磷脂和花生四烯酸,加重了线粒体肺脏的损害,而线粒体损害使 sPLA2 活性进一步增高,Robertson 等^[4,8]认为,sPLA2 在肺损伤时这个级联反应中处于关键位置。本实验支持 Robertsons 等学者的观点,在急性呼吸衰竭第 3 小时 sPLA2 急剧增加达高峰,陆燕等^[1-2]认为三七皂甙 Rb1 对呼吸衰竭大鼠肺脏线粒体有一定的保护作用,但机理尚不清楚,本实验认为 sPLA2 在急性呼吸衰竭中是负有责任的。本实验进一步研究发现,三七皂甙 Rb1 低剂量组和高剂量组可明显抑制 sPLA2

的活性($P < 0.01$)。且三七皂甙 Rb1 低剂量组与高剂量组有明显的相关性($P < 0.01$),提示三七皂甙 Rb1 剂量增加会减低 sPLA2 的活性,对急性呼吸衰竭有显著防护作用。

Amet 等^[8]报道,急性呼吸衰竭可使细胞色素氧化酶 COX II 表达紊乱,mtDNA 受损,其机制可能是在翻译水平热休克蛋白扰乱了 mtDNA 在转录水平的表达。急性呼吸衰竭上皮细胞线粒体损伤与氧化磷酸化(oxidative phosphorylation OXPHOS)功能障碍有关。COX II 是线粒体呼吸链过程中的氧化还原的关键酶,其损伤可直接影响线粒体功能。本实验研究发现,呼吸衰竭大鼠 1 小时后 COX II 表达增加,2 小时后 COX II 达高峰,维持到 3 小时 mRNA 稳定表达,在呼吸衰竭早期 COX II 表达增加,引起线粒体基因增加的途径大部分仍不清楚,Ang 等认为,线粒体能量供应的受损可引起线粒体基因表达的增加,这是一种可能的代偿机制^[10-11]。本实验结果观察到三七皂甙 Rb1 使 COX II 的表达明显下降,使维持到 3 小时的 mRNA 稳定的表达,减轻了 COX II 引起的急性呼吸衰竭的损伤。使用 Rb1 低剂量或高剂量 Rb1 后可以使线粒体功能结构损害有所减轻,并改善了线粒体呼吸链的功能,使线粒体呼吸链得以正常发挥,从而保护了线粒体,并提高了抗急性呼吸衰竭的能力。保证了线粒体的正常氧化和产能功能,改善了内毒素引起的急性肺损伤。

本课题前期实验认为^[9, 13],在急性呼吸衰竭晚期细胞缺氧使线粒体不能获取足够的氧进行氧化磷酸化,同时线粒体结构功能受损,细胞能量生成发生障碍,细胞能量严重不足,导致线粒体膜电位崩溃,呼吸链解偶联,ATP 合成停止,细胞 ATP 耗竭,不能对细胞损害进行有效修复。

有报道提出 Rb1 增强急性呼吸衰竭后线粒体抗氧化作用^[12],保护线粒体形态与功能的完整,改善线粒体能量代谢可能是其治疗急性呼吸衰竭的重要作用机制。

本项目证实三七皂甙 Rb1 增加膜的流动性($P < 0.01$),降低膜的微黏($P < 0.01$),降低细胞色素氧化酶 COX II 的表达,在防止急性肺损伤中起重要作用,其中高剂量组与模型组相比有显著性差异($P < 0.01$),说明高剂量 Rb1 组对急性呼吸衰竭有较好的保护作用,本实验表明三七皂甙 Rb1 高剂量组与低剂量组是通过降低膜的微粘度,提高膜的流动性,降低 sPLA2 的活性,降低 COX II 的表达而防止大鼠

急性呼吸衰竭,本项目对开发三七皂甙单体 Rb1 (高、低剂量组)防止临床急性呼吸衰竭提供尽可能详尽的实验依据和理论基础。

参 考 文 献

- [1] 陆燕,潘旭.三七皂甙中代表性皂苷含量测定方法学的建立及稳定性研究[J]. 2014, 4(11): 88-91.
- [2] De-Luca D, Baroni S, Vento G, et al. Secretory phospholipase A2 and neonatal respiratory distress: pilot study on broncho-alveolar lavage [J]. Intensive care med, 2008, (10): 1858-1864.
- [3] 李伟文,方传勤,陆松敏,等.三七皂甙单体 Rg1 对失血性休克大鼠肠上皮细胞线粒体功能影响的研究[J]. 创伤外科杂志, 2010, 12(3): 255-258.
- [4] Robertson JA, Sauer D, Gold JA, et al. The role of cyclooxygenase-2 in mechanical ventilation-induced lung injury[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2012, 47:387-394.
- [5] Deshpande DA, Wang WC, Mellmoyle EL, et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction [J]. Nat med, 2010, 16: 1299-1304.
- [6] Scheckenbach KE, Losa D, Dudez T, et al. Prostaglandin E2 regulation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator activity and airway surface liquid volume requires gap junctional communication [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 44: 74-82.
- [7] Maniatis NA, Sfika A, Nikitopoulou I, et al. Acid-induced acute lung injury in mice is associated with P44/42 and c-Jun N-terminal kinase activation and requires the function of tumor necrosis factor α receptor I [J]. Shock, 2012, 38: 381-386.
- [8] Amet Ms, Wahba HM, Ashmawi SS, et al. Proinflammatory cytokines in Egyptian elderly with A chronic obstructive pulmonary disease [J]. Lung india, 2010, 27(4): 225-229.
- [9] Makabe H, Kojika M, Takahashi G, et al. Interleukin-18 levels reflect the long-term prognosis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. J Anesth, 2012, 26: 658-663.
- [10] Ang SF, Sio SW, Mochhala SM, et al. Hydrogen sulfide upregulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E metabolite in sepsis-evoked acute lung injury via transient receptor potential vanilloid type 1 channel activation [J]. J Immunol, 2011, 187: 4778-4787.
- [11] Scully M, Gang C, Condron C, et al. Protective role of cyclooxygenase (COX)-2 in experimental lung injury; evidence of a lipoxin A4-mediated effect [J]. J Surg Res, 2012, 175: 176-184.
- [12] Qin F, Ye YP, Sun HX. Haemolytic activity and adjuvant effect of notoginsenoside K from the roots of *Panax notoginseng* [J]. Chem Biodivers, 2006, 3(10): 1144-1152.
- [13] 李剑瑜,刘鹏年,武凡,等.三七皂甙 Rg1 对脂多糖诱导的大鼠肝细胞损伤的防护作用[J]. 环球中医药, 2012, 5(1): 19-22.

(收稿日期:2014-12-11)

(本文编辑:黄凡)