

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.14.001
文章编号: 1005-8982(2017)14-0001-07

基础研究·论著

姜黄素衍生物对脂多糖诱导急性肺损伤的防护作用研究*

王娟娟¹, 刘斌², 曹波³, 魏路清²

(1. 天津医科大学, 天津 300070; 2. 中国人民武装警察部队后勤学院附属医院呼吸与重症医学科, 天津 300162; 3. 武警后勤学院, 天津 300309)

摘要:目的 对姜黄素衍生物是否可治疗脂多糖(LPS)诱导的急性肺损伤(ALI)进行研究,为研究姜黄素衍生物的作用机制及临床应用提供参考。**方法** 小鼠腹腔注射 LPS 复制 ALI 模型,昆明小鼠 90 只,随机分为 6 组,分别为正常组、模型组、姜黄素组,以及姜黄素衍生物低、中、高剂量组(50、100 和 200 mg/kg)。预先 7 d 给予小鼠灌胃治疗,第 7 天小鼠腹腔注射 10 mg/kg LPS。分别于 6 h、1 d 和 3 d 取材,检测血中中性粒细胞和单核细胞的比例变化。酶联免疫吸附试验检测小鼠肺组织中炎症因子白介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的含量;丙二醛、髓过氧化物酶及谷胱甘肽试剂盒检测小鼠肺组织中氧化物质的含量。肺组织苏木精-伊红染色法(HE)染色观察肺组织病理改变。**结果** 姜黄素衍生物可减少小鼠血中炎症细胞数,降低小鼠肺组织中炎症因子。肺组织 HE 染色结果显示,模型组肺组织切片炎症细胞增多,肺泡壁增厚,肺泡结构破坏,而姜黄素衍生物各剂量组与模型组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 姜黄素衍生物对内毒素诱导的 ALI 有一定的保护作用。

关键词: 急性肺损伤;姜黄素衍生物;脂多糖;肿瘤坏死因子- α ;白介素 6

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

Curcumin derivative protects mouse from acute lung injury induced by lipopolysaccharide*

Juan-juan Wang¹, Bin Liu², Bo Cao³, Lu-qing Wei²

(1. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Logistic University of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China; 3. Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300309, China)

Abstract: Objective To investigate the protective and therapeutic effect of curcumin derivative on lipopolysaccharide-stimulated acute lung injury (ALI) in mice so as to provide reference for the study on mechanism and clinic application of curcumin derivative. **Methods** The mouse model of ALI was built by intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (LPS). Ninety Kunming mice were randomly divided into 6 groups (each with 15): normal control, ALI, curcumin (100 mg/kg), curcumin derivative (50, 100 and 200 mg/kg) groups. The mice were pretreated with gavage of different medicines for 7 days, and had intraperitoneal injection of LPS (10 mg/kg) on the 7th d. The changes of proportions of neutrophils and monocytes in blood were detected 6 h, 1 and 3 d after establishment of the model, meanwhile, the content of malondialdehyde (MDA), myeloperoxidase (MPO) and glutathione (GSH) in the lung tissues was tested and histological changes of the lungs were observed. The expressions of TNF- α and IL-6 in the lung tissues were measured by ELISA. **Results** The

收稿日期:2016-10-17

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金(No: 81600051);国家自然科学基金重点项目(No: 71533008)

[通信作者] 魏路清, E-mail: luqing-wei@163.com

curcumin derivative reduced the number of inflammatory cells in blood and lowered the production of inflammatory factors. Histological studies showed that there were congestion, edema and infiltration of inflammatory cells in the lung tissues of the ALI group. Compared with the ALI group, the histological changes were improved greatly in the curcumin derivative groups ($P < 0.05$). **Conclusions** Curcumin derivative can protect mice from ALI induced by LPS, the mechanism will be studied in the next experiment.

Keywords: acute lung injury; curcumin derivative; lipopolysaccharide; tumor necrosis factor α ; interleukin-6

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是典型的炎症疾病,可急性加重为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),预后差,病死率可达 40%左右^[1-2]。因此,迫切需要有效的治疗方法,可以改善或补充目前对 ALI 的治疗方法。脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)是革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分,是许多严重感染性疾病的致病因素。利用 LPS 复制动物 ALI 模型,寻找有效的治疗措施是目前研究的主要措施^[3]。姜黄素是从姜科植物根茎中提取得到的一种多酚,具有广泛的抗菌和抗氧化作用^[4]。但是在生理条件下,姜黄素的溶解度和化学稳定性较差,其生物利用度和临床疗效经常受限制^[5]。姜黄素衍生物可以提高其生物活性和生物利用度。本实验室对姜黄素进行改进,并对其药效进行实验测试。

1 材料与方法

1.1 一般材料

1.1.1 主要试剂与药物 LPS 和姜黄素(美国 Sigma 公司),姜黄素衍生物由天津武警后勤学院生药学教研室自主研发。酶联免疫吸附试验试剂盒购自天津润泰科技发展有限公司,髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)、丙二醛(methane dicarboxylic, MDA)及谷胱甘肽(Glutathione, GSH)测定试剂盒购自南京建成生物工程研究所,苏木精-伊红染色法(hematoxylin-eosin staining, HE)染液购自上海碧云天生物技术研究所。

1.1.2 实验器材 低温超速离心机购自北京北加美因生物技术有限公司,酶标仪购买于美国 BIO-RAD 公司,显微镜购买于桂林市迈特光学仪器有限公司,超声波清洗器购自上海爱朗仪器有限公司。

1.1.3 实验动物 清洁级昆明雄性小鼠 90 只,8~12 周龄,体重 22~25 g,由北京华阜康实验动物中心提供。

1.2 方法

1.2.1 复制 ALI 动物模型 购买昆明小鼠 90 只,置于无特殊病原体环境下养殖,待小鼠适应环境后,

将其随机分为 6 组,分别为正常组、模型组、姜黄素组,以及姜黄素衍生物低、中、高剂量组(50、100 和 200 mg/kg)^[6]。正常组和模型组小鼠预先 7 d 生理盐水灌胃,姜黄素组(100 mg/kg),姜黄素衍生物低、中、高剂量组灌胃给药,最后 1 次灌胃 30 min 后正常组小鼠腹腔注射生理盐水作为对照,其他剩余组小鼠给予腹腔注射 10 mg/kg LPS 复制 ALI 模型。分别在注射 LPS 后 6 h、1 d 和 3 d 时取材检测各项指标。

1.2.2 小鼠全血的收集 分别在小鼠注射 LPS 6 h、1 d 和 3 d 时取血,在取血后立即按比例加入肝素,即 1 ml 血中加入 50 IU 肝素,置于冰箱,6 h 内送往检验科进行检测。

1.2.3 肺组织中炎症因子及氧化物检测 取血完成后处死动物,立即将小鼠剖开,取出右肺中叶置入 4%中性甲醛固定,剩余肺组织准确称量相应重量后冷冻保存,称取的肺组织碾磨制备成 10%匀浆用于检测各项指标,检测步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.4 病理学观察 小鼠取血后剖开小鼠取出其右肺中叶置于 4%中性甲醛固定,进行脱水、透明,以及包埋后切片、HE 染色,在显微镜下观察小鼠肺组织的病理学变化。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用单因素方差分析,两两比较用 Dunnett- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

小鼠腹腔注射 LPS 后,正常组全部存活,并且摄食、饮水正常,体重逐天增加,状态活泼。模型组死亡 1 只,剩余小鼠精神萎靡,并粪质稀薄,水分增加,摄食饮水量减少,体重较前下降。剩余姜黄素组和姜黄素衍生物低、中、高剂量组未出现死亡的现象,最初注射 LPS 后小鼠精神状态差,饮食、摄水量减少,经治疗后状态逐渐好转,体重增加。

2.2 小鼠全血中炎症细胞的变化

6 h、1 d 和 3 d 各组小鼠全血中单核细胞比值比较,经方差分析,差异有统计学意义($F=12.292、3.978$ 和 $8.988, P=0.000、0.023$ 和 0.001)。模型组小鼠全血中单核细胞比值在 6 h、1 d 和 3 d 时与正常组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),但在 1 d 时模型组单核细胞比值升高最明显(见图 1)。姜黄素组和姜黄素衍生物低、中、高剂量组与模型组比较,姜黄素衍生物低剂量组降低不明显。剩余组与模型组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);而且姜黄素组单核细胞比值与姜黄素衍生物中、高剂量组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。6 h、1 d 和 3 d 各组中性粒细胞比较,经方差分析,差异有统计学意义($F=4.216、6.437$ 和 $11.791, P=0.019、0.004$ 和 0.000)。6 h、1 d 和 3 d 模型组小鼠全血中中性粒细胞与正常组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),但在 1 d 时模型组中性粒细胞升高最明显(见图 2)。姜黄素组和姜黄素衍生物低、中、高剂量组相比于模型组,中性粒细胞比值都有所下降,但姜黄素衍生物低剂量组减少不明显,姜黄素组和姜黄素衍生物中、高剂量组与模型组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);同时姜黄素组中性粒细胞比值与姜黄素衍生物中、高剂量组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

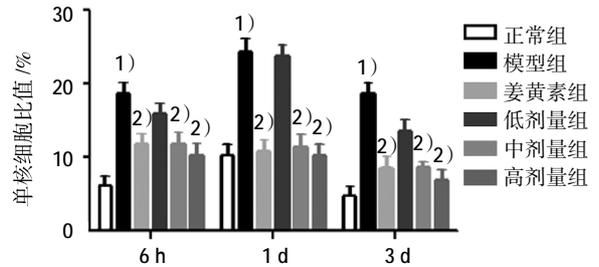
2.3 小鼠肺组织匀浆中炎症介质含量的变化

6 h、1 d 和 3 d 各组小鼠肺组织中 IL-6 含量比较,经方差分析,差异有统计学意义($F=6.847、6.668$ 和 $7.698, P=0.003、0.003$ 和 0.002)(见图 3)。6 h、1 d 和 3 d 模型组小鼠肺组织匀浆中 IL-6 含量与正常组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组比较,姜黄素组和姜黄素衍生物低、中、高剂量组 IL-6 含量降低,同时姜黄素衍生物中、高剂量组与姜黄素组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。6 h、1 d 和 3 d 各组小鼠肺组织中 TNF- α 含量比较,经方差分析,差异有统计学意义($F=20.218、6.511$ 和 $8.058, P=0.004、0.000$ 和 0.002)(见图 4)。6 h、1 d 和 3 d 模型组小鼠肺组织匀浆中 TNF- α 含量与正常组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组比较,姜黄素组和姜黄素衍生物低、中、高剂量组 TNF- α 含量降低,同时姜黄素衍生物中、高剂量组与姜黄素组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。从整个实验阶段观察发现,IL-6 和 TNF- α 的含量在 1 d 时达高峰。

2.4 小鼠肺组织匀浆中 MDA、MPO、GSH 含量变化

6 h、1 d 和 3 d 各组小鼠肺组织中 MDA 含量比

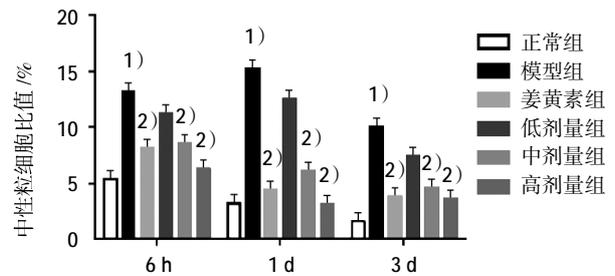
较,经方差分析,差异有统计学意义($F=24.446、20.790$ 和 $13.148, P=0.000$)。模型组 MDA 含量与正常组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);姜黄素组和姜黄素衍生物中、高剂量组 MDA 含量与模型组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),6 h、1 d 和 3 d 姜黄素组及



1)与正常组比较, $P<0.05$; 2)与模型组比较, $P<0.05$

图 1 各组不同时间小鼠全血中单核细胞比值的变化的变化

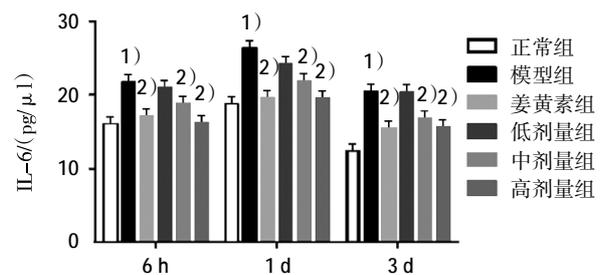
($n=15, \bar{x} \pm s$)



1)与正常组比较, $P<0.05$; 2)与模型组比较, $P<0.05$

图 2 各组不同时间小鼠全血中中性粒细胞含量的变化的变化

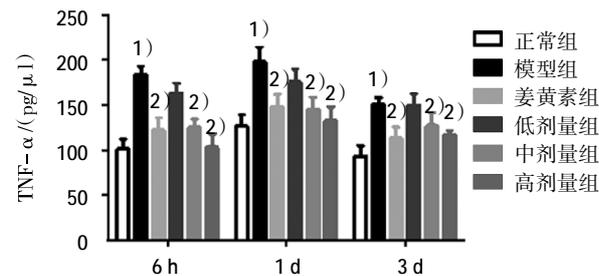
($n=15, \bar{x} \pm s$)



1)与正常组比较, $P<0.05$; 2)与模型组比较, $P<0.05$

图 3 各组不同时间小鼠肺组织匀浆中 IL-6 含量的变化的变化

($n=15, \bar{x} \pm s$)



1)与正常组比较, $P<0.05$; 2)与模型组比较, $P<0.05$

图 4 各组不同时间小鼠肺组织匀浆中

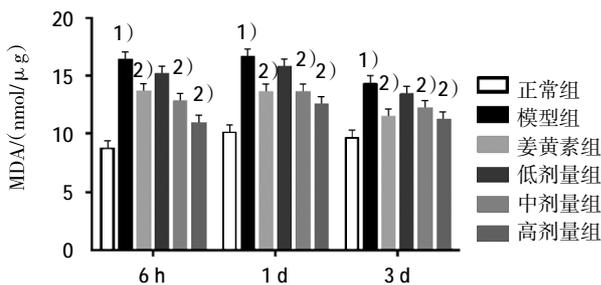
TNF- α 含量的变化 ($n=15, \bar{x} \pm s$)

姜黄素衍生物低、中、高剂量组对降低 MDA 作用不完全相同, 姜黄素组和姜黄素衍生物中、高剂量组 MDA 含量降低, 但姜黄素衍生物中剂量组降低幅度较小; 姜黄素衍生物中、高剂量组 MDA 含量与姜黄素组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) (见图 5)。6 h、1 d 和 3 d 各组小鼠肺组织中 MPO 含量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F=7.944, 6.186$ 和 $24.025, P=0.002, 0.005$ 和 0.000)。模型组 MPO 含量与正常组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 姜黄素组和姜黄素衍生物中、高剂量组 MPO 含量与模型组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 姜黄素衍生物中、高剂量组 MPO 含量与姜黄素组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) (见图 6)。6 h、1 d 和 3 d 各组小鼠肺组织中 GSH 含量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F=33.320, 37.376$ 和 $109.506, P=0.000$); 模型组与正常组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 姜黄素组和姜黄素衍生物中、高剂量组 GSH 含量与模型组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 姜黄素衍生物中、高剂量组 GSH 含量与姜黄素组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 7。

2.5 病理结果

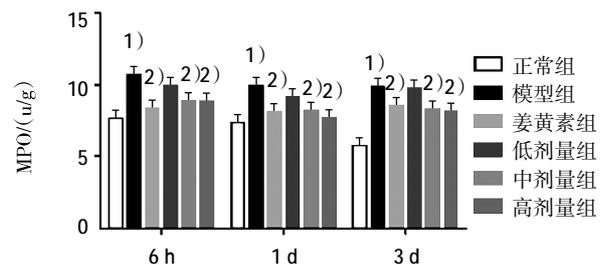
6 h、1 d 和 3 d 各组小鼠肺组织病理评分比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F=4.742, 7.507$ 和 $14.960, P=0.013, 0.002$ 和 0.000), 与正常组相比, 模型组小鼠肺组织病理切片评分升高 ($P<0.05$); 姜黄素组和姜黄素衍生物中、高剂量组小鼠肺组织病理

切片评分与模型组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 姜黄素组和姜黄素衍生物中、高剂量组小鼠肺组织病理切片评分不同程度降低, 姜黄素衍生物中、高剂量组小鼠肺组织病理切片评分与姜黄素组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) (见图 8)。与正常组小鼠肺组织病理切片相比, 模型组肺组织结构发生改变, 肺泡壁增厚, 肺泡结构遭到破坏, 并且炎症细胞增多; 与模型组比较, 姜黄素组和姜黄素衍生物低、



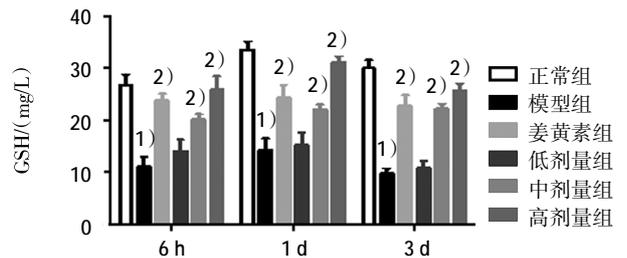
1)与正常组比较, $P<0.05$; 2)与模型组比较, $P<0.05$

图 5 各组不同时间小鼠肺组织匀浆中 MDA 含量的变化 ($n=15, \bar{x} \pm s$)



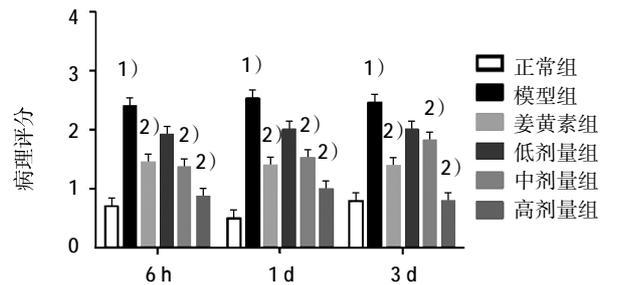
1)与正常组比较, $P<0.05$; 2)与模型组比较, $P<0.05$

图 6 各组不同时间小鼠肺组织匀浆中 MPO 含量的变化 ($n=15, \bar{x} \pm s$)



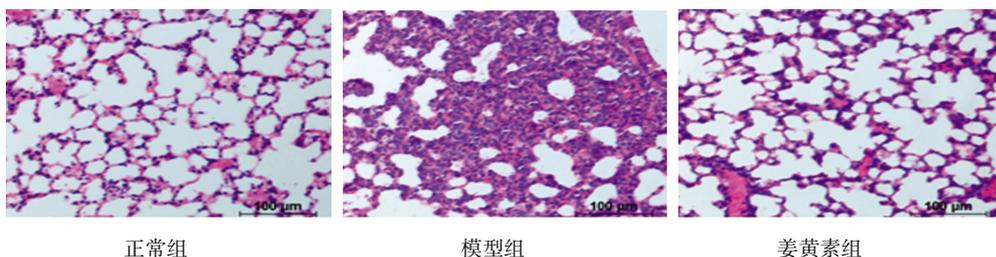
1)与正常组比较, $P<0.05$; 2)与模型组比较, $P<0.05$

图 7 各组不同时间小鼠肺组织匀浆中 GSH 含量的变化 ($n=15, \bar{x} \pm s$)



1)与正常组比较, $P<0.05$; 2)与模型组比较, $P<0.05$

图 8 各组不同时间小鼠肺组织病理评分 ($n=15, \bar{x} \pm s$)



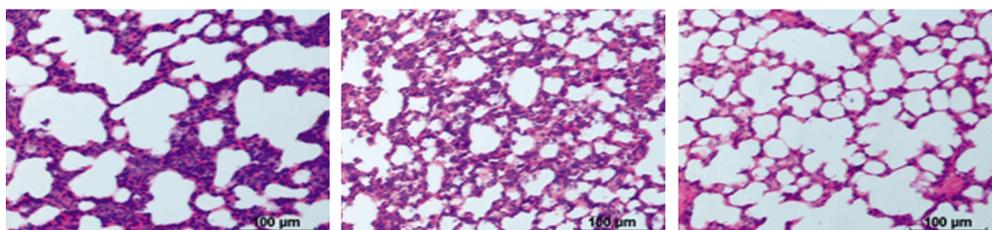
正常组

模型组

姜黄素组

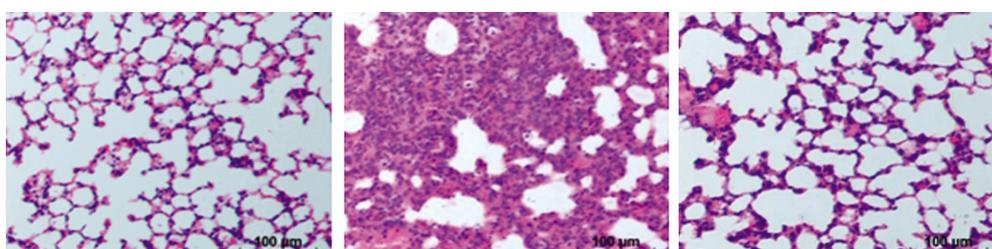
图 9 6 h 小鼠肺组织病理学改变 (HE $\times 200$)

中、高剂量组小鼠肺组织有所好转,姜黄素组和姜黄素衍生物中、高剂量组肺组织结构观察较明显,肺损伤程度减轻,肺泡结构存在,炎症细胞减少(见图9~12)。

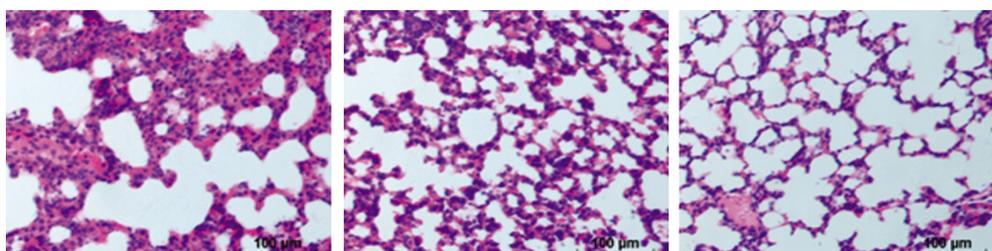


姜黄素衍生物低剂量组 姜黄素衍生物中剂量组 姜黄素衍生物高剂量组

图 10 6 h 小鼠肺组织病理学改变 (HE × 200)

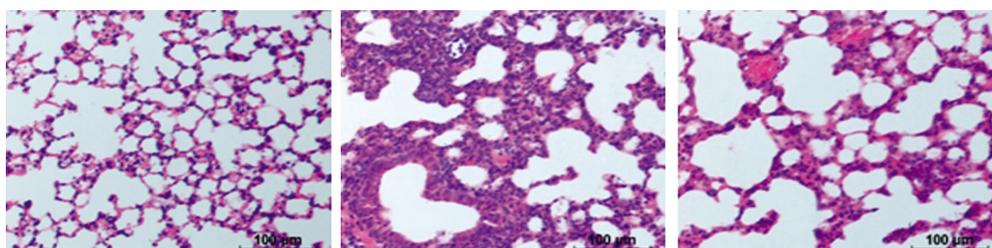


正常组 模型组 姜黄素组

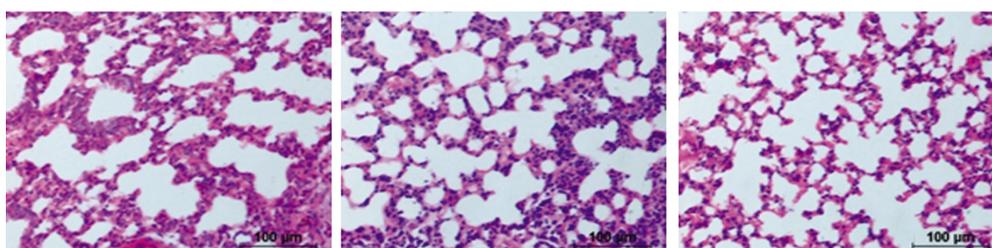


姜黄素衍生物低剂量组 姜黄素衍生物中剂量组 姜黄素衍生物高剂量组

图 11 1 d 小鼠肺组织病理学改变 (HE × 200)



正常组 模型组 姜黄素组



姜黄素衍生物低剂量组 姜黄素衍生物中剂量组 姜黄素衍生物高剂量组

图 12 3 d 小鼠肺组织病理学改变 (HE × 200)

3 讨论

急性肺损伤致病原因有多种,可以归纳总结为脓毒症、肺炎、中毒、输血、吸入有毒气体、创伤及烧伤等因素。其中,脓毒症所致 ALI 的患者占总数的 23%~40%,而 LPS 是造成脓毒症相关 ALI 的重要因素。LPS 是革兰阴性菌细胞壁主要成分,在感染性疾病中促进炎症反应发生^[3,7-9]。因此,本实验选用 LPS 腹腔注射复制小鼠 ALI 模型。

ALI 的发病机制相当复杂,尽管相关方面研究较多,但是其发病机制还未完全阐述。而炎症反应在 ALI 发生、发展过程中的作用是确定的。中性粒细胞、单核细胞等是参与炎症反应的重要细胞。据文献报道,小鼠注射 LPS 6 h 后中性粒细胞开始大量激活,12~24 h 逐渐达高峰^[9]。同时,研究发现,LPS 可激活先天免疫细胞,如单核细胞等,使致炎因子产量增加^[10]。本研究中,中性粒细胞和单核细胞在 6 h 时开始增加,1 d 时达高峰,而姜黄素及其衍生物可以抑制其增加,而且姜黄素衍生物随着浓度升高,对炎症细胞的抑制作用越好,相同浓度的姜黄素及其衍生物对炎症细胞的抑制作用相差不大,高浓度姜黄素衍生物作用更好,但与中浓度比较,作用不明显。

促炎症细胞因子在 ALI 发病机制中发挥重要作用。在众多炎症因子中,IL-6 和 TNF- α 是参与炎症反应,并且导致 ALI 加重的重要因子。其中 TNF- α 是启动急性炎症反应的主要细胞因子。有文献报道,TNF- α 产生过多可破坏溶酶体,从而导致肺血管内皮细胞和上皮细胞损伤^[6]。IL-6 是在炎症反应过程中首要和主要的炎症因子,是 LPS 诱导 ALI 的急性炎症反应标志物^[11]。研究发现,TNF- α 药物抑制剂或者基因转录抑制剂可以防止 ALI 的发生、发展。本研究发现,LPS 可诱导小鼠肺组织中 IL-6 和 TNF- α 含量增多。而姜黄素和姜黄素衍生物可以抑制小鼠肺组织中 IL-6 和 TNF- α 的增多,而且两者作用效果相似。

本研究发现,姜黄素及其衍生物可有效降低 MPO 和 MDA 的含量,且呈剂量依赖性,同时姜黄素及其衍生物治疗后可升高 GSH 活性,两者对氧化物质的作用效果相似。MPO 又称过氧化物酶,是血红素辅基的血红素蛋白酶,是血红素过氧化物酶超家族成员之一。MPO 是中性粒细胞的功能标志和激活标志,其水平及活性变化代表着嗜中性多形核白细胞的功能和活性状态,因而 MPO 的活性可以反应中

性粒细胞浸润入肺的情况。国内研究显示,在 LPS 诱导 ALI 发生的动物模型中,MPO 含量上调^[12]。MDA 是一种脂质过氧化产物,可反映机体细胞是否受到氧自由基攻击及其程度^[4]。MDA 的产生可加剧膜的损伤,因此可通过 MDA 了解膜脂过氧化的程度,以间接来评判氧化应激反应。这可以解释姜黄素及其衍生物通过降低 MPO 和 MDA 含量,从而抑制 ALI 的发展。GSH 可促进过氧化氢分解,抑制羟自由基的形成,其活力可体现内源性氧自由基的清除能力^[13]。LPS 诱导 ALI 发生时,小鼠体内可发生氧化应激,导致 GSH 消耗而减少^[14]。

综上所述,本研究结果充分证明,本实验室自主研发的姜黄素衍生物发挥与姜黄素相同的作用,姜黄素衍生物可以抑制 ALI 的发生、发展,具有抗氧化和抗炎的作用。相关文献报道,姜黄素治疗 ALI 的机制主要通过抑制丝裂原活化蛋白激酶、核转录因子 κ B 等信号通路的活化发挥作用^[5,15],而姜黄素衍生物的作用机制有待进一步研究。

参 考 文 献:

- [1] ZHANG X, LI C, LI J, et al. Protective effects of protocatechuic acid on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice via p38MAPK and NF- κ B signal pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26(1): 229-236.
- [2] XIE J Y, DI H Y, LI H, et al. Bupleurum chinense DC polysaccharides attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(2): 130-137.
- [3] CHEN W Y, HUANG Y C, YANG M L, et al. Protective effect of rutin on LPS-induced acute lung injury via down-regulation of MIP-2 expression and MMP-9 activation through inhibition of Akt phosphorylation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22(2): 409-413.
- [4] 肖雪飞. 姜黄素对脓毒症急性肺损伤大鼠的保护作用及分子机制研究[D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [5] ZHANG Y, LIANG D, DONG L, et al. Anti-inflammatory effects of novel curcumin analogs in experimental acute lung injury[J]. *Respir Res*, 2015, 16: 43.
- [6] KIM K H, KWUN M J, HAN C W, et al. Suppression of lung inflammation in an LPS-induced acute lung injury model by the fruit hull of gleditsia sinensis[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 402.
- [7] FU K, PIAO T, WANG M, et al. Protective effect of catalpol on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(2): 400-406.
- [8] ZHONG W T, WU Y C, XIE X X, et al. Phillyrin attenuates LPS-induced pulmonary inflammation via suppression of MAPK and NF- κ B activation in acute lung injury mice[J]. *Fitoterapia*,

- 2013, 90: 132-139.
- [9] 管弦. 穿心莲内酯对小鼠急性肺损伤保护作用的实验研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013.
- [10] IMAM F, AL-HARBI N O, AL-HARBI M M, et al. Diosmin downregulates the expression of T cell receptors, pro-inflammatory cytokines and NF- κ B activation against LPS-induced acute lung injury in mice[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 102: 1-11.
- [11] ZHANG B, LIU Z Y, LI Y Y, et al. Antiinflammatory effects of matrine in LPS-induced acute lung injury in mice[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 44(5): 573-579.
- [12] 潘永利. 黄芩苷对急性肺损伤大鼠的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(3): 238-240.
- [13] LIU B, CAO B, ZHANG D, et al. Salvianolic acid B protects against paraquat-induced pulmonary injury by mediating Nrf2/Nox4 redox balance and TGF- β 1/Smad3 signaling[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 309: 111-120.
- [14] 赵妍. 山奈酚对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的保护作用[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2013.
- [15] 肖雪飞, 杨明施, 孙圣华. 姜黄素对脓毒症急性肺损伤的炎症反应及 NF- κ B 信号通路的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(30): 19-22.

(童颖丹 编辑)