

1,6-二磷酸果糖对脓毒症大鼠凝血功能及炎症因子的影响

冷德文¹ 胡珺² 柳梅¹ 范学朋¹

【摘要】 目的:探讨 1,6-二磷酸果糖(FDP)对脓毒症大鼠凝血功能及炎症因子的影响。**方法:**依据随机数字表,60 只健康成年雄性大鼠分成 6 组,分别为生理盐水对照组(NSc)、CLP 组(经典盲肠结扎穿孔术)、FDP 组(FDP0.33、FDP1.65、FDP3.30)以及 FDP 对照组(FDPc)。利用经典盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture,CLP)构建脓毒症大鼠模型。生理盐水对照组(NSc)行假手术加生理盐水输注。CLP 组行 CLP 术加生理盐水输注。FDP 组采用 CLP 加不同浓度的 FDP 输注;根据输入浓度的不同,分为 3 组,分别输注 FDP 浓度 0.33 g/kg(FDP0.33),1.65 g/kg (FDP1.65),3.30 g/kg(FDP3.30)。FDP 对照组(FDPc)行假手术加 FDP 输入,浓度为 3.30 g/kg。各组液体输入时间为 CLP 术后 3 h。术后 6 h 及 12 h 分别采血测各组大鼠血浆肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6(IL-6)及凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)及血栓弹力图(TEG)等。比较各组大鼠各时间点生存率,时间点分别为 6 h、12 h、24 h 及 48 h。**结果:**同生理盐水对照组(NSc)相比,CLP 组及 FDP 组(FDP0.33、FDP1.65、FDP3.30)术后 6 h、12 h 大鼠血浆 TNF- α 、IL-6 显著升高($P<0.01$)。FDP 各组(FDP0.33、FDP1.65、FDP3.30)TNF- α 、IL-6 浓度显著低于 CLP 组($P<0.05$)。术后 6 h 及 12 h FDP1.65 与 FDP3.30 组中 PT、APTT、Fib 显著低于 CLP 组($P<0.05$),FDP0.33 组与 CLP 组差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 6 h 及 12 h FDP 各组(FDP0.33、FDP1.65、FDP3.30)R、K 值显著低于 CLP 组($P<0.05$)。术后 6 h 及 12 h FDP1.65 组及 FDP3.30 组 MA 值显著低于 CLP 组($P<0.05$)。各组 α 及 CI 值在各时间点差异无统计学意义($P<0.05$)。各组大鼠 48 h 生存率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**FDP 能抑制脓毒症大鼠炎症反应并在早期能改善脓毒症大鼠凝血功能。

【关键词】 1,6-二磷酸果糖;脓毒症;炎症因子;凝血功能

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2017.10.014

【中图分类号】 R457.1 **【文献标志码】** A

Role of fructose-1, 6-diphosphate on coagulation function and inflammatory cytokines in rats with sepsis

LENG Dewen¹ HU Jun² LIU Mei¹ FAN Xuepeng¹

(¹Department of Intensive Care Unit, the First Hospital of Wuhan, Wuhan, 430022, China;²Department of Medical Care, Wuhan Occupational Disease Prevention and Treatment Hospital)

Corresponding author: LIU Mei, E-mail: gavin0527@163.com

Abstract Objective: To investigate the role of fructose-1,6-diphosphate on coagulation function and inflammatory cytokines in rats with sepsis. **Method:** A total of 60 healthy adult male rats were randomly divided into 6 groups. They were Saline control group (NSc), CLP group, FDP group (FDP0.33, FDP1.65, FDP3.30) and FDP control group (FDPc), respectively. The animal mode of sepsis in rats was made by using classical cecum ligation and puncture (CLP). NSc group underwent sham operation and saline injection. CLP group underwent CLP operation and saline injection. FDP group (FDP0.33, FDP1.65, FDP3.30) underwent CLP operation and FDP injection. FDP group was divided into 3 groups by the different concentration, including the injection of FDP concentration with 0.33g/kg (FDP0.33), 1.65g/kg (FDP1.65) and 3.30 g/kg (FDP3.30). FDPc group underwent sham operation and FDP injection with 3.30 g/kg. The time of injection in each group was 3 hours after CLP operation. TNF- α , IL-6, PT, APTT, Fib and Thrombelastogram (TEG) were measured at the 6 hours and 12 hours after operation in each group respectively. The survival rates in each group at the time of 6 hours, 12 hours, 24 hours, 48 hours and 72 hours were compared. **Result:** Compared with NSc group, the concentrations of TNF- α and IL-6 were increased significantly($P<0.01$) in CLP group and FDP group (FDP0.33, FDP1.65, FDP3.30) at the time of 6 hours and 12 hours after operation. The concentrations of TNF- α and IL-6 in FDP group (FDP0.33, FDP1.65, FDP3.30) were less than those in CLP group ($P<0.05$). The concentrations of PT, APTT and Fib in FDP1.65 group and FDP3.30 group were less than those in CLP group at the time of 6 hours and 12 hours ($P<$

¹武汉市第一医院重症医学科(武汉,430022)

²武汉市职业病防治院医疗科

通信作者:柳梅, E-mail: gavin0527@163.com

0.05)。There was no significance between FDP0.33 group and CLP group ($P>0.05$)。At the time of 6 hours and 12 hours after operation, the values of R and K in FDP group (FDP0.33, FDP1.65, FDP3.30) were less than those in CLP group ($P<0.05$)。At the time of 6 hours and 12 hours after operation, the values of MA in FDP1.65 group and FDP3.30 group were less than that in CLP group ($P<0.05$)。The values of α and CI in each group at each time point had no significance ($P>0.05$)。The survival rate had no significance between each group at the time of 48 hours。Conclusion: FDP could inhibit the inflammatory reaction in rats with sepsis and improve the coagulation function in the early stage of sepsis。

Key words fructose-1, 6-diphosphate; sepsis; inflammatory cytokines; coagulation function

脓毒症是由全身性严重感染所引发的全身炎症反应综合征(SIRS),严重时可能导致感染性休克、多器官功能障碍综合征等危及生命。大量的文献报道,脓毒症时常伴发炎症介质风暴及严重的凝血功能异常。

脓毒症引发凝血功能紊乱的机制目前并不完全清楚。最新的研究表明其可能的机制包括:在严重感染时,单核-巨噬细胞被激活,从而释放大量的炎症因子^[1-4]。组织因子途径在严重脓毒症中也可被激活,但并不是脓毒症时凝血激活的主要途径^[5]。病原体激活内皮细胞、粒细胞和单核细胞等,释放血小板活化因子及炎症因子促进血小板活化、聚集并黏附在血管内皮细胞表面,从而激活凝血系统和放大炎症反应^[6-7]。抗凝途径包括抗凝血酶(AT)、蛋白C系统(PC)及TFPI等,上述多种抗凝机制在脓毒症时一般会严重受损。中性粒细胞释放并激活弹性蛋白酶灭活AT、肝脏合成AT能力不足、活化蛋白C(APC)活性下降、脓毒症时TF明显升高、TFPI相对不足等多因素均促进了凝血的发生^[8]。

所有脓毒症患者均伴有不同程度的凝血功能紊乱,可以从临床症状不典型的凝血时间延长(PT、APTT)和血小板减少症,到最终的DIC。凝血系统的活化又导致凝血因子和血小板的过度消耗,引起出血倾向。脓毒症的药物研究热点为抗纤维蛋白酶、重组人活化蛋白C、1,6-二磷酸果糖(FDP)等对炎症反应和凝血功能的影响^[9]。而FDP是糖酵解的高能中间代谢产物,在过去的20年中,被用来改善多种疾病的病理状态。通常FDP可以用来减轻炎症反应、减轻心肌缺血后功能障碍;FDP通过拮抗炎症反应的特性,具有免疫调节作用。本研究旨在评价FDP对脓毒症大鼠血小板及凝血功能异常的治疗作用;评价不同剂量的FDP对脓毒症引起的凝血功能紊乱的影响。本实验采用盲肠结扎穿孔术(Cecal Ligation and Puncture, CLP)制作脓毒症大鼠模型,在造模后输入不同浓度的FDP。并在不同时间点采取大鼠血液用于检测凝血功能及炎症因子,探讨不同浓度FDP对脓毒症大鼠凝血功能及炎症因子的影响,为未来治疗脓毒症提供可能的理论依据。

1 材料与方法

1.1 试剂与器材

1,6 二磷酸果糖(意大利 Foscama 公司);戊巴比妥钠(北京普博斯生物科技有限公司);大鼠TNF- α 、IL-6 酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(美国 Biosource 公司);TEG 5000 型血栓弹力图检测仪(美国 Haemoscope 公司);Sysmex CA-1500 凝血 4 项分析仪(日本 SYSMEX 公司);超低温冰箱(青岛海尔);离心机 Eppendorf-5415D(德国 Eppendorf 公司)。

1.2 实验动物

健康成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠,体重 250~300 g,鼠龄 8~10 周,由华中科技大学同济医学院动物实验中心提供,其符合国家普通实验动物健康标准。饲养温度保持在 22.0℃,保证充足食物和水源,实验前一周适应环境,进行实验前 12 h 给予禁食处理。

1.3 脓毒症大鼠模型的建立

大鼠经腹腔注射 2% 戊巴比妥钠(45 mg/kg)麻醉后,分离右侧颈外静脉并置管。采用经典盲肠结扎穿孔 CLP 模型,即沿腹正中线切开腹壁约 2 cm,暴露盲肠,回盲瓣远端结扎盲肠,结扎长度为 10 mm,然后用 18G 口径穿刺针单次穿刺被结扎盲肠,由穿刺孔处挤出粪便涂满整个腹腔,后将盲肠送回原位,双层缝合腹壁。假手术组只切开腹壁,盲肠不做结扎穿孔,随后双层缝合腹壁。所有 CLP 手术均在 10 min 内完成。

1.4 实验方案

①NSc 组:假手术+生理盐水 33 ml/kg(静脉输注);②CLP 组:CLP+生理盐水 33 ml/kg(静脉输注);③FDP0.33 组:CLP+FDP 0.33 g/kg(静脉输注);④FDP1.65 组:CLP+FDP 1.65 g/kg(静脉输注);⑤FDP3.30 组:CLP+FDP 3.30 g/kg(静脉输注);⑥FDPc 组:假手术+FDP 3.30 g/kg(静脉输注)。各组大鼠输注液体总量为 33 ml/kg,不同浓度 FDP 组液体不足时,分别补充对应量生理盐水。

1.5 实验具体操作方案

液体输注方法如下:所有操作结束后,大鼠保温静置 3 h。随后 FDP0.33 组、FDP1.65 组及

FDP3.30 组分别经鼠右颈外静脉输注 FDP 0.33 g/kg、1.65 g/kg 及 3.30 g/kg;同时,CLP 组及 NSc 组输注生理盐水 33 ml/kg,FDPc 组输注 FDP 33 ml/kg。所有液体输注速度为 0.2 ml/min。各组输注液体总量为 33 ml/kg,不同浓度 FDP 组液体不足时,分别补充对应量生理盐水。

1.6 血浆细胞因子(TNF-α、IL-6)浓度测定

采用商品化大鼠 TNF-α、IL-6 ELISA 试剂盒,严格按说明书操作并制作标准曲线。在波长 450 nm 处测定吸光度。结果以 pg/ml 表示。

1.7 凝血功能测定

各组 CLP 术后 6 h、12 h 取血测血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)及血栓弹力图(TEG)。

1.8 生存率研究

测定各组大鼠各时间点(6 h、12 h、24 h、48 h)生存率。

1.9 统计学处理

所有数据用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组间比较采用单因素方差

分析,2 组间比较采用 *t* 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FDP 对 CLP 大鼠炎症因子的影响

对比 NSc 组,CLP 组及 FDP 组(FDP0.33、FDP1.65、FDP3.30)术后 6 h、12 h 大鼠血浆 TNF-α、IL-6 显著升高($P < 0.01$)。FDP 各组(FDP0.33、FDP1.65、FDP3.30)TNF-α、IL-6 浓度显著低于 CLP 组($P < 0.05$)。见图 1。

2.2 FDP 对 CLP 大鼠不同时间点凝血功能及血 TEG 各指标的影响

FDP1.65 及 FDP3.30 组 PT、APTT、Fib 显著低于 CLP 组($P < 0.05$)。FDP0.33 组与 CLP 组无显著差异($P > 0.05$),见表 1。术后 6 h 及 12 h, FDP 各组 TEG 的 R、K 值显著低于 CLP 组($P < 0.05$);术后 6 h 及 12 h, FDP1.65 组及 FDP3.30 组 TEG 的 MA 值显著低于 CLP 组($P < 0.05$)。各组 TEG 的 α 及 CI 值在各时间点差异无统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

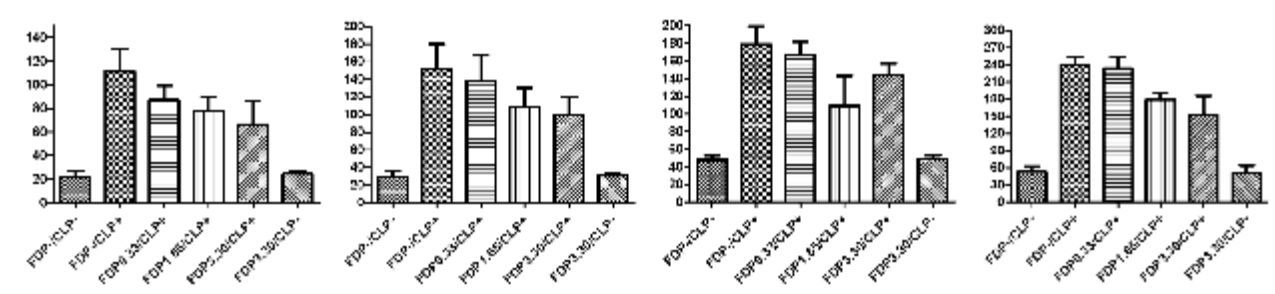


图 1 FDP 对 CLP 大鼠炎症因子的影响

表 1 各组大鼠凝血功能比较

分组	例数	PT/s	APTT/s	Fib /(g · L ⁻¹)
CLP				
6 h	10	25.65±5.78	38.54±1.65	3.89±0.42
12 h	9	46.78±6.12	45.11±2.36	3.54±0.35
FDP0.33				
6 h	10	24.54±6.23	37.39±2.11	3.43±0.67
12 h	10	42.69±7.13	43.35±1.89	3.18±0.54
FDP1.65				
6 h	10	23.16±6.65 ¹⁾	34.17±2.78 ¹⁾	2.99±0.48 ¹⁾
12 h	10	37.89±7.98 ¹⁾	40.24±3.01 ¹⁾	2.87±0.51 ¹⁾
FDP3.30				
6 h	10	23.67±6.78 ¹⁾	36.72±2.61 ¹⁾	2.84±0.64 ¹⁾
12 h	10	36.78±7.99 ¹⁾	40.76±3.89 ¹⁾	2.45±0.78 ¹⁾

与 CLP 组同时时间点比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 各组大鼠 TEG 指标比较

分组	例数	R/min	K/min	$\alpha/^{\circ}$	MA/mm	CI
CLP						
6 h	10	1.58±0.34	1.42±0.26	72.5±4.3	75.3±3.8	4.49±1.78
12 h	9	1.68±0.48	1.62±0.45	69.7±3.8	78.6±3.5	4.87±1.45
FDP0.33						
6 h	10	1.41±0.56 ¹⁾	1.19±0.21 ¹⁾	71.6±3.2	74.9±4.1	4.85±0.57
12 h	10	1.56±0.84 ¹⁾	1.35±0.36 ¹⁾	70.5±3.8	76.8±3.7	4.98±0.68
FDP1.65						
6 h	10	1.35±0.47 ¹⁾	1.32±0.25 ¹⁾	70.8±2.9	68.1±3.9 ¹⁾	4.46±0.39
12 h	10	1.42±0.37 ¹⁾	1.50±0.29 ¹⁾	69.5±3.0	71.2±3.6 ¹⁾	4.65±0.32
FDP3.30						
6 h	10	1.12±0.35 ¹⁾	1.21±0.41 ¹⁾	66.5±3.4	65.5±3.7 ¹⁾	4.57±0.78
12 h	10	1.26±0.45 ¹⁾	1.28±0.57 ¹⁾	65.4±3.5	68.5±4.0 ¹⁾	4.50±0.49

与 CLP 组同时时间点比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.3 生存率

术后 48 h CLP 大鼠生存率为 60%,输注不同浓度的 FDP(0.33 g/kg、1.65 g/kg 及 3.30 g/kg)虽可降低 CLP 大鼠 48 h 死亡率,但统计学差异无统计学意义,见表 3。

表 3 FDP 对 CLP 大鼠生存率影响 例(%)

时间	6 h	12 h	24 h	48 h
CLP	10(100)	9(90)	7(70)	6(60)
FDP0.33	10(100)	10(100)	7(70)	6(60)
FDP1.65	10(100)	10(100)	8(80)	7(70)
FDP3.30	10(100)	10(100)	8(70)	8(70)

3 讨论

脓毒症时大量促炎因子释放,导致多种途径的凝血机制被激活,进而造成凝血级联反应。多种组织因子介导的凝血级联反应进一步促使凝血功能过度激活,致使凝血因子被大量消耗,造成凝血系统失代偿,促凝因子与抗凝因子失衡造成凝血功能进一步紊乱,使机体出现凝血倾向、出血倾向或者二者同时存在,甚至发生 DIC。本研究结果显示 FDP 能有效抑制脓毒症大鼠炎症因子的释放及改善脓毒症早期凝血功能。FDP 减轻脓毒症时凝血功能紊乱的原因可能与以下因素有关:①FDP 能减少促炎性细胞因子的释放,通过增加细胞内 ATP 的含量及钙拮抗作用,维持细胞膜的稳定性,减轻氧自由基的破坏作用,减少促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-8 的产生^[10]。②FDP 能影响细胞内钙离子水平:快速的钙离子内流、内源性钙储备的释放和抑制腺苷酸环化酶都可以增加血小板的聚集。Nunes 等^[11]的研究表明,FBP 能整合离子钙,这可能是 FDP 抑制血小板聚集的机制。Cai 等^[12]对多柔比星诱导的心肌病大鼠,观察 FDP 对心肌细胞保护作用时发现,FDP 能减少钙离子的聚集,增加

肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶的活性。③干预 G 蛋白-磷脂酶 C 的信号传导:Cavallini 认为 FDP 能抑制多种诱导剂介导的血小板聚集,包括 ADP。在这个研究中他们报道了 FDP 能减少了蛋白激酶 C 的磷酸化,同时也发现 FDP 并不影响蛋白激酶 C 活化物诱导的血小板活化。这个结论表明 FDP 在磷脂酶 C 水平可以阻止血小板活化,FDP 的抗血小板聚集发生在细胞表面,很可能是干预 G 蛋白-磷脂酶 C 的信号传导。④减弱前列环素 E2(PGE2)的产生和环氧合酶 2(COX-2)的表达,抑制炎症反应:FDP 能减弱 UVB 诱导的 HaCaT 细胞的 PGE2 的产生和 COX-2 的表达;PGE2 是重要的致炎因子,由 COX 催化合成,PGE2 在炎症反应过程中引起血管扩张,协同其他介质如组胺和缓激肽等,引起血管通透性增加和水肿^[13]。FDP 通过对 PEG2 的抑制可以有效的控制炎症反应的进展,进而减少炎症反应导致的凝血功能紊乱^[14]。

另外有研究表明低磷血症也是影响脓毒症预后的重要因素。严重感染时,内毒素阻断磷的代谢途径,减少了磷向细胞外的转移;严重脓毒症及感染性休克患者中,高水平的细胞因子(IL-6、TNF- α)与低磷血症密切相关;创伤、手术等各种应激反应均可使发生磷的跨细胞运动障碍,最终导致体内磷重新分布、血中可利用的磷减少。严重脓毒症时,患者处于高代谢状态,ATP 被大量消耗,导致血磷明显减少甚至耗竭;特别是革兰阴性菌感染,细菌裂解后产生内毒素,使得磷重新分布,细胞内磷利用增加。FDP 的输入在一定程度上纠正了脓毒症大鼠低磷酸盐水平,在一定程度上也减缓了脓毒症进展。

TEG 各参数的临床意义:凝血反应时间(R 值):指从标本开始检测至描记幅度达到 2 mm 所需的时间,即从血注入容器内到开始发生凝固所需要的时间。R 值相当于凝血活酶生成时间或相当

于内源性凝血过程中的第 I 期。R 值因抗凝剂或凝血因子缺乏而出现延长,因血液呈高凝状态而出现缩短。凝固时间(K 值):相当于凝血酶生成时间或相当于内源性凝血过程中的第 II 期,表示凝血块的形成速度。凝固角(α 角):是 TEG 2 条曲线开始分叉所形成的角度,即从血凝块形成点至描记图最大曲线弧度作切线与水平线的夹角,代表凝血酶形成的速度。 α 角越大,则纤维蛋白形成速度越快。 α 角反映凝血速度较 R 值和 K 值更精确、敏感。血栓最大幅度(MA),即描记图上的最大幅度或最大切应力系数,为图形两侧最宽距离。MA 值与血小板质、量及纤维蛋白原的量均有关,其中血小板的影响比纤维蛋白要大。凝血综合指数(CI):在 TEG 自动描记和检测中自动报告的参数之一,直接反映整个凝血的高凝或低凝状态。本研究中显示 FDP 组在 6 h 及 12 h K 值及 R 值同 CLP 组比较显著缩短,提示 FDP 能在一定程度上改善了脓毒症大鼠的凝血功能。也有很多研究表明 K 值与 R 值与 PT、APTT 有一定的相关性。但 TEG 能更直观的反映脓毒症大鼠的凝血功能状态。这些均提示我们,相对于较常规凝血指标,TEG 可以更早、更敏感地发现凝血功能异常,更全面的评估脓毒症时的凝血功能状态。

本研究也存在一定的不足,只观察了 6 h 及 12 h 各组大鼠的凝血功能及炎症因子指标。FDP 对脓毒症大鼠中远期凝血功能及炎症因子的影响不得而知。另外低磷血症对脓毒症的进展也有着至关重要的作用,本研究未监测各时间点大鼠血磷水平,这也是下一步研究的方向。

参考文献

- [1] Martin CM, Priestap F, Fisher H, et al. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry[J]. Crit Care Med, 2009, 37: 81—88.
- [2] Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure [J]. Crit Care Med, 2005, 33: 341—348.
- [3] Zeerleder S, Hack CE, Willemin WA. Disseminated intravascular coagulation in sepsis[J]. Chest, 2005, 128: 2864—2875.
- [4] Jung WK, Choi I, Lee DY, et al. Caffeic acid phenethyl ester protects mice from lethal endotoxin shock and inhibits lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression in RAW 264.7 macrophages via the p38/ERK and NF-kappaB pathways[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2008, 40: 2572—2582.
- [5] 曲东. 脓毒症患者凝血功能改变及治疗对策[J]. 中国医刊, 2008, 43(11): 20—23.
- [6] Tyml K. Critical role for oxidative stress, platelets, and coagulation in capillary blood flow impairment in sepsis[J]. Microcirculation, 2011, 18: 152—162.
- [7] de Oliveira LM, Pires MG, Magrissio AB, et al. Fructose-1,6-bisphosphate inhibits in vitro and ex vivo platelet aggregation induced by ADP and ameliorates coagulation alterations in experimental sepsis in rats [J]. J Thromb Thrombolysis, 2010, 29: 387—394.
- [8] 曹云. 新生儿感染性休克的诊治进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, (2): 129—136.
- [9] Alves FJ, Santos RC, Castaman TA, et al. Anti-inflammatory effects of fructose-1, 6-bisphosphate on carrageenan-induced pleurisy in rat [J]. Pharmacol Res, 2004, 49: 245—248.
- [10] 雷印胜, 范全心, 郭兰敏, 等. 1,6-二磷酸果糖对促炎性细胞因子释放的影响[J]. 中国体外循环杂志, 2003, 1(2): 69—71.
- [11] Nunes FB, Gaspareto PB, Santos RC, et al. Intravenous toxicity of fructose-1,6-bisphosphate in rats[J]. Toxicol Lett, 2003, 143(1): 73—81.
- [12] Cai W, Chen JZ, Ruan L M, et al. Effects of fructose-1,6-diphosphate on concentration of calcium and activities of sarcoplasmic Ca^{2+} -ATPase in cardiomyocytes of Adriamycin-treated rats[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2005, 6: 622—625.
- [13] Ahn SM, Yoon HY, Lee BG, et al. Fructose-1,6-diphosphate attenuates prostaglandin E2 production and cyclo-oxygenase-2 expression in UVB-irradiated HaCaT keratinocytes[J]. Br J Pharmacol, 2002, 137: 497—503.
- [14] 周磊, 颜其贵, 吴聪明. 泰拉霉素和红霉素对一氧化氮和前列腺素 E2 合成抑制作用的比较[J]. 中国农业科学, 2010, 43(9): 1939—1947.

(收稿日期: 2014-04-11)