

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.11.013

棉籽糖低钾右旋糖酐液中灌注丹酚酸 B 对大鼠离体肺的保护作用

孙 敏 李慧星 徐 辉 陈静瑜[△] 孙 洁 纪 勇

(南京医科大学附属无锡市人民医院胸外科 江苏 无锡 214023)

摘要 目的:研究丹酚酸 B 对离体供肺的保护作用。**方法:**将 SD 大鼠 36 只,随机分为对照组、低浓度实验组和高浓度实验组,每组各 12 只。对照组选择棉籽糖低钾右旋糖酐液 (R-LPD 液), 实验组在对照组灌注液的基础上分别加入丹酚酸 B 注射液 800 mg/L、1200 mg/L。呼吸机辅助通气下边灌注边取下供肺,离体后再用灌注液行顺灌及逆灌,后放入盛有 4℃ 相应保存液的无菌冰桶内保存。术后 6 h、9 h、12 h、24 h 分别测两组供肺的湿干重比 (W/D)、髓过氧化物酶 (MPO) 活性、丙二醛 (MDA) 含量、超氧化物歧化酶 (SOD) 活性。**结果:**各组内 12 h 前相邻时间点比较,各参数均无统计学差异 ($P>0.05$); 24 h 后各参数明显高于 12 h ($P<0.01$)。各组间同一时间点比较,12 h 前组间各参数无统计学差异 ($P>0.05$); 保存至 24 h, W/D、MDA 含量、MPO 活性比较, 对照组 > 低浓度实验组 > 高浓度实验组 ($P<0.05$); 而 SOD 活性比较, 对照组 < 低浓度实验组 < 高浓度实验组 ($P<0.05$)。光镜下各肺组织保存至 12 h 以前,病理形态学均无明显炎症损伤,仅表现轻度炎症反应。12 h 后对照组组光镜病理观察出现肺泡结构破坏、间质水肿、炎症损伤较实验组明显,高浓度实验组情况较实验组肺组织结构更为清晰且炎症损伤较轻。**结论:**加入丹酚酸 B 后的灌注液在 12 h 前未有明显优势,12 h 后能更加有效地保证小鼠供肺质量,使供体肺在离体情况下有效保存更长的时间,且高浓度丹酚酸 B 能更有效的提高对供体肺的保护发挥了重要作用。

关键词:丹酚酸 B; 供体保存; 抗氧化; 肺移植

中图分类号: Q95-33; R655.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)11-2048-05

Protective Effect and Mechanism of Raffinose-low Potassium Dextran Added Salvianolic Acid B on Isolated Lung in Rats

SUN Min, LI Hui-xing, XU Hui, CHEN Jing-yu[△], SUN Jie, JI Yong

(Department of Thoracic Surgery, Wuxi People's Hospital affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu, 214023, China)

ABSTRACT Objective: To research the protective effect of Salvianolic acid B on isolated lung in rats. **Methods:** 36 SD rats were randomly divided into 3 groups of control group, low-dose experimental group and high-dose experimental group with 12 rats each. Isolated lung in control group was perfused with raffinose-low potassium dextran (R-LPD). The experimental group which was added 800 mg/L or 1200 mg/L Salvianolic acid B subdivided into low or high dose experimental group. Meanwhile, we set up the model of isolated lung in all these rats. Wet/dry weight ratio (W/D), myeloperoxidase (MPO), malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) were measured and pulmonary structure was observed by HE staining at different preservative periods of 6 h, 9 h, 12 h and 24 h after infusion. **Results:** Intragroup comparison was made in these groups: all parameters had no statistical difference before 12 h. However, W/D, MPO, MDA, SOD in 24 h were higher than those in 12 h ($P<0.01$). After 6, 9 and 12-hour preservation, all parameters of these groups had no significant difference. However, W/D, MDA and MPO were lower after 24-hour preservation in experimental group, and SOD was higher in experimental group ($P<0.05$), and it was detected more obviously in high-dose experimental group. Moreover, before 12-hour preservation, these three groups did not show inflammatory injury, only manifested slight inflammatory reaction through histologic observation. Destructive pulmonary structure, alveolar interstitial edema and inflammatory damage were more clearly in control group than in experimental group. **Conclusion:** The perfusion that contained with Salvianolic acid B had no apparent superiority before 12-hour. However, after 12-hour, it could ensure the quality and prolong the preservation time of the donor lungs more effectively, and high dose of Salvianolic acid B might play an important role in donor lungs protection.

Key words: Salvia miltiorrhiza; Organ preservation; Antioxidants; Lung transplantation

Chinese Library Classification (CLC): Q95-33; R655.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)11-2048-05

前言

缺血再灌注损伤 (Ischemia-reperfusion injury, IRI) 是指组

作者简介: 孙敏 (1988-), 男, 医学硕士, E-mail: 315059312@qq.com

[△]通讯作者: 陈静瑜 (1963-), 男, 博士硕士生导师, 主任医师,

E-mail: chenjiyu@wuxiph.com

(收稿日期: 2014-11-11 接受日期: 2014-11-29)

织缺血区域再灌注导致的组织功能、代谢或结构改变, 以非心源性肺水肿为典型表现, 发生于肺移植后的 12 小时内, 它是早期死亡和长期重症监护的主要原因, 也是阻碍肺移植进一步发展的一个重大问题。其机制是氧自由基结合生物膜中不饱和脂肪酸, 引发脂质过氧化反应, 组织细胞能量代谢障碍, ATP 合成减少, 导致组织细胞损伤。近年来有研究表明^[1-3], 传统中药丹参除具有改善微循环方面的作用外, 还具有很强的抗氧化活性,

可作为天然抗氧化剂,可以抑制细胞匀浆丙二醛(MDA),诱导细胞色素 P450 合成,降低血清脂质过氧化物(LPO),防治脂质过氧化所致酶细胞损伤。实验证明了其主要作用成分之一为丹酚酸(salvianolic acid)。本研究借助丹酚酸 B 显著的抗氧化功效,探讨评价加入丹酚酸 B 的灌注液对供体冷缺血时间、供肺质量是否具有显著价值,为丹酚酸 B 在肺移植供肺保存方面的应用提供理论及实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

实验动物:屏蔽环境,清洁级雄性 SD 大鼠,体质量(200 ± 50) g,鼠龄 10~12 周,由无锡市血吸虫防治所提供。采用简单随机法将 36 只大鼠随机分为对照组、低浓度实验组和高浓度实验组,每组各 12 只,对照组选择棉籽糖低钾右旋糖酐液(R-LPD 液),实验组在对照组灌注液的基础上分别加入丹酚酸 B 注射液 800 mg/L 和 1200 mg/L。

1.2 动物模型的建立

(1)术前 12 小时禁食、不禁水。操作前肌注阿托品 0.25 mg/kg 体重减少气道分泌物,肝素 2000 U/kg 抗凝,2%戊巴比妥钠溶液 40.0 mg/kg 体重腹腔注射维持麻醉;(2)仰卧于手术台上,用弹性胶圈牵拉大鼠上门齿,使大鼠颈部呈过伸位。利用 X 光显微操作台上的光源为局部光源照射于大鼠颈部,作气管切开后插管,使用 16 G 静脉留置针作为气管插管。呼吸机参数:呼吸频率 70-75 次/min,潮气量 10 mL/kg 体重,吸氧浓度 FI02 100%,吸呼比为 1:2;(3)胸骨正中切口开胸(注意不要偏离正中中线,否则损伤胸廓内动脉引起大出血),啮齿类小动物胸撑开器暴露手术视野;(4)肝素 2000 U/kg 体重缓慢注入下腔静脉;(5)通过肺动脉干和主动脉后方的间隙预置 3-0 丝线,18 G 静脉留置针套管自右心室穿入右室流出道,并继续进入肺动脉主干,收紧预先放置的 3-0 丝线,剪开左心耳放血,同时用无损伤血管夹夹闭上下腔静脉(以防止静脉血回流入心脏,影响灌注效果);(6)按组别缓慢、匀速灌入 4℃ 相应的灌注液,灌注压力 25 cm H₂O,灌注量 100 mL/kg。直至左心房流出液透明,供肺完全变苍白为止;(7)灌注过程中保持肺继续通气,边灌注边取下大鼠双肺,离体后再用相应灌注液行顺灌及逆灌;(8)将供肺取

出保存于盛有 4℃ 相应灌注液的玻璃培养皿中,置于 4℃ 恒温冰箱中,供肺进行相应冷保存时间后取材。

1.3 检测指标和检测方法

1.3.1 肺组织病理学检查 肺脏灌注保存 6、9、12 和 24 h 后分别立即取右上肺叶组织,用体积分数 10% 福尔马林溶液固定,苏木素-伊红(HE)染色,40 及 100 倍光镜下分别观察各组肺组织肺泡结构、中性粒细胞等炎性细胞浸润程度、肺泡水肿及渗出的程度等。

1.3.2 湿肺组织质量/干肺组织质量(W/D)的检测 肺脏灌注保存 6、9、12 和 24 h 后分别取每组左肺上部部分组织使用电子天平(上海天平仪器厂)称湿肺组织质量,70℃ 烘干置恒重后称干肺组织质量,二者之比为 W/D。

1.3.3 肺组织中髓过氧化物酶(MPO)、丙二醛(MDA)含量、超氧化物歧化酶(SOD)活性的检测 肺脏灌注保存 6、9、12 和 24 h 后分别取每组左肺中下部部分组织,立刻放入液氮中保存,再行 MPO、MDA、SOD 浓度测试(髓过氧化物酶(MPO)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒,购自南京建成生物工程研究所)。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 统计软件包处理数据,本实验结果均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间、组内比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 光镜结果

各组大鼠离体肺于冷保存 12 小时前,光镜下病理组织学观察均可见肺组织结构基本完整,可有少量中性粒细胞(polymorphonuclear, PMN)浸润,肺泡扩张良好,肺泡间质无明显水肿(图 1A)。24 小时后对照组可见明显增厚肺组织细胞壁,大量中性粒细胞为主的炎症细胞浸润及肺间质淤血水肿,肺泡腔内可见大量渗出,部分肺泡融合,肺大泡形成,红细胞外渗(图 1D)。24 小时后实验组也存在肺组织细胞壁明显增厚,炎性细胞浸润及肺间质淤血水肿,肺泡腔内渗出等镜下改变,但上述情况实验组均较对照组病变程度轻,且通过对比发现较高浓度实验组的上述病理改变较低浓度实验组有所缓解(图 1)。

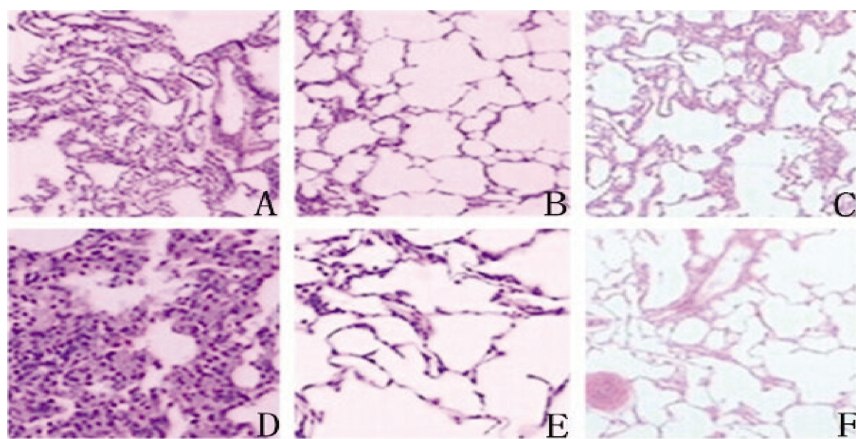


图 1 各组大鼠 12 h 和 24 h 肺组织 HE 染色

Fig. 1 HE staining of lung tissue of each group at 12 h and 24 h

Note: A: control group at 12 h ($\times 40$); B: low-dose experimental group at 12 h ($\times 40$); C: high-dose experimental group at 12 h ($\times 40$); D: control group at 24 h ($\times 40$); E: low-dose experimental group at 24 h ($\times 40$); F: high-dose experimental group at 24 h ($\times 40$).

2.2 湿 / 干重比(W / D)、丙二醛(MDA)含量、髓过氧化物酶(MPO)活性、超氧化物歧化酶(SOD)活性结果

两组离体肺组织 W/D、MPO 活性、MDA 含量、SOD 活性随着保存时间的延长呈渐增趋势,保存至 12 h,各组内相邻时间点比较,各参数均无统计学差异($P>0.05$);但各组离体肺冷保存 24 h 后,W/D、MPO 活性、MDA 含量、SOD 活性均明显高

于 12 h ($P<0.01$)。组间同一时间点比较,6 h、9 h、12 h 两组间各参数均无统计学差异 ($P>0.05$);冷保存至 24 h,W/D、MDA 含量、MPO 活性:对照组 > 低浓度实验组 > 高浓度实验组 ($P<0.05$),而 SOD 活性:对照组 < 低浓度实验组 < 高浓度实验组 ($P<0.05$)(表 1-4)。

表 1 各组大鼠湿肺组织质量 / 干肺组织质量(W/D)的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of W/D among different groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	6 h	9 h	12 h	24 h
control group	3.585 $\pm$ 0.122	3.733 $\pm$ 0.093	3.854 $\pm$ 0.121	4.322 $\pm$ 0.364 ^a
low-dose experimental group	3.555 $\pm$ 0.116	3.677 $\pm$ 0.174	3.800 $\pm$ 0.150	4.065 $\pm$ 0.160 ^{ab}
high-dose experimental group	3.538 $\pm$ 0.132	3.658 $\pm$ 0.087	3.771 $\pm$ 0.167	3.835 $\pm$ 0.237 ^{abc}

Note: Each group compared with 12 h period, a $P<0.01$; compared with control group, b $P<0.05$; compared with low-dose experimental group, c $P<0.05$.

表 2 各组大鼠肺组织髓过氧化物酶(MPO)活性的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of MPO among different groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	6 h	9 h	12 h	24 h
control group	0.596 $\pm$ 0.071	0.634 $\pm$ 0.043	0.660 $\pm$ 0.037	0.824 $\pm$ 0.033 ^a
low-dose experimental group	0.576 $\pm$ 0.072	0.617 $\pm$ 0.055	0.630 $\pm$ 0.040	0.798 $\pm$ 0.030 ^{ab}
high-dose experimental group	0.569 $\pm$ 0.069	0.609 $\pm$ 0.043	0.612 $\pm$ 0.066	0.754 $\pm$ 0.042 ^{abc}

Note: Each group compared with 12 h period, a $P<0.01$; compared with control group, b $P<0.05$; compared with low-dose experimental group, c $P<0.05$.

表 3 各组大鼠肺组织丙二醛含量(MDA)的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of MDA among different groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	6 h	9 h	12 h	24 h
control group	0.337 $\pm$ 0.058	0.357 $\pm$ 0.067	0.387 $\pm$ 0.058	0.519 $\pm$ 0.091 ^a
low-dose experimental group	0.325 $\pm$ 0.042	0.342 $\pm$ 0.055	0.376 $\pm$ 0.041	0.484 $\pm$ 0.077 ^{ab}
high-dose experimental group	0.317 $\pm$ 0.063	0.330 $\pm$ 0.044	0.367 $\pm$ 0.066	0.434 $\pm$ 0.054 ^{abc}

Note: Each group compared with 12 h period, a $P<0.01$; compared with control group, b $P<0.05$; compared with low-dose experimental group, c $P<0.05$.

表 4 各组大鼠肺组织超氧化物歧化酶(SOD)活性的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of SOD among different groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	6 h	9 h	12 h	24 h
control group	70.0 $\pm$ 4.9	76.4 $\pm$ 8.9	81.1 $\pm$ 5.0	109.5 $\pm$ 17.1 ^a
low-dose experimental group	74.0 $\pm$ 7.6	79.1 $\pm$ 9.0	86.0 $\pm$ 8.2	122.2 $\pm$ 9.2 ^{ab}
high-dose experimental group	75.0 $\pm$ 8.0	81.4 $\pm$ 7.8	90.0 $\pm$ 11.2	125.4 $\pm$ 10.1 ^{abc}

Note: Each group compared with 12 h period, a $P<0.01$; compared with control group, b $P<0.05$; compared with low-dose experimental group, c $P<0.05$.

3 讨论

随着肺移植的广泛开展,供体肺保存的质量越来越受到重视。缺血再灌注损伤是导致供体器官保存过程中组织损伤的主要原因,但因其机理十分复杂,现在尚未完全清楚,普遍认可的是缺血再灌注过程中引起肺间质大量内生性、迁移性炎症细胞浸润、炎症介质释放^[4,5],并导致肺泡和间质内局巨噬细胞的激活,引起过度炎症反应^[6]。此过程中释放如超氧化物、氢氧基以及过氧化氢等^[7]的大量氧自由基也可结合生物膜中不饱和脂肪酸,引发脂质过氧化反应,组织细胞能量代谢障碍,ATP 合

成减少,导致组织细胞进一步损伤^[8]。

湿 / 干重比(W / D)反应肺间质水肿程度。髓过氧化物酶(MPO)位于多核嗜中性粒细胞的原发性嗜天青颗粒,其活性反映中性粒细胞浸润和激活的程度^[9,10]。炎症细胞亦可释放大量细胞因子,如 TNF- α 等,进一步倍增炎症反应,加剧器官组织的缺血再灌注损伤^[11]。丙二醛(MDA)是生物体内自由基作用于脂质发生过氧化反应的氧化终产物,因此 MDA 是可反映机体内脂质过氧化程度的指标^[12]。氧化应激的选择性进化,其过程中启动酵解、非酵解途径等多种防御机制,进而保护组织细胞减少氧化应激损伤^[5]。超氧化物歧化酶(SOD)是在机体氧化平

衡中起着重要作用的抗氧化酶, SOD 被大量消耗后, 氧自由基清除能力下降, 导致细胞产生广泛、严重的结构性损伤, 因此 SOD 活性的高低反映了机体组织清除氧自由基的能力, 间接反映了脂质过氧化程度^[13]。

有研究认为, 严重炎症反应中释放大量氧自由基, 应用抗氧化药物或通过使用其他手段清除机体组织内氧自由基含量, 可能降低炎症介质、化学因子水平, 从而减轻组织器官缺血再灌注损伤程度^[14]。并已有研究报道, 乌司他丁具有明显减少氧自由基产生, 抑制脂质过氧化, 对兔无心跳供体肺有明显的保护作用^[15]。因此我们推测, 具有同样抗氧化作用的丹酚酸 B 也具有减轻供体肺缺血再灌注损伤, 帮助保护离体供肺的作用。丹酚酸 B 是丹参中活性最强的成分之一, 其是由 3 分子的 3,4-二羟基苯基乳酸和 1 分子的咖啡酸缩合形成的, 因具有多个酚羟基而具有很强的抗氧化性^[16]。体内、外实验证明, 丹酚酸 B 能清除氧自由基、抑制脂质过氧化反应, 是目前已知的抗氧化作用最强的天然产物之一; 还可拮抗缺血再灌注损伤引起的超氧化物歧化酶(SOD)、还原性谷胱甘肽(GSH)、ATP 含量降低以及丙二醛(MDA)和乳酸(LA)堆积^[17]。有实验研究表明, 丹酚酸 B 预处理可抑制大鼠心肌^[18]及肝脏缺血再灌注损伤^[19]。丹酚酸 B 的保护作用具有剂量依赖性, 根据之前的研究^[20], 本实验将灌注液中丹酚酸 B 浓度确定为 800 mg/L 和 1200 mg/L。结果证明, 高浓度对供体肺能起到更好的保护作用, 但最佳浓度尚待进一步研究。本实验结果提示: 离体供肺保存 24 h 后, W/D、MPO 活性、MDA 含量、SOD 活性均明显高于保存至 12 h 的供肺; 冷保存至 24 h, 所测得的 W/D、MDA 含量、MPO 活性实验组明显低于对照组, 且高浓度实验组低于低浓度实验组; 而 SOD 活性实验组明显高于对照组, 且高浓度实验组低于低浓度实验组。

通过对离体肺灌注模型的低温灌注、保存的研究, 总的结果表明, 离体肺随时间的推迟, 细胞结构和肺功能损害程度不断加剧, 丹酚酸 B 能有效的在大鼠供肺保存中发挥积极的保护作用, 其延缓了离体肺缺血损伤的时间与程度, 可能与其减轻供体肺缺血时氧自由基释放有关。但是丹酚酸 B 是否也能减少人体肺移植术后减轻缺血再灌注损伤程度, 以及其更确切的作用机制则需要更多的后续实验来验证。

参考文献(References)

- [1] 徐志广, 卢绮萍. 丹参对大鼠肝脏缺血再灌注时活化转录因子-6 α 表达的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30(6): 1235-1237
Xu Zhi-guang, Lu Qi-ping. Effects of Radix Salvia Miltiorrhiza on expression of activating transcription factor-6 α during the periods of hepatic ischemia-reperfusion in rats [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2013, 30(6): 1235-1237
- [2] Chang PN, Mao JC, Huang SH, et al. Analysis of cardioprotective effects using purified Salvia miltiorrhiza extract on isolated rat hearts [J]. J Pharmacol Sci, 2006, 101(3): 245-249
- [3] 高建虎, 卢绮萍. 丹参预处理对肝脏缺血再灌注损伤后磷酸化真核生物翻译起始因子 2 α 和 caspase12 的影响[J]. 中华消化外科杂志, 2013, 12(6): 460-464
Gao Jian-hu, Lu Qi-ping. Influences of Radix salvia miltiorrhiza preconditioning on expressin of phosphorylated eukaryotic initiation factor 2 α and caspase 12 in hepatic ischemia reperfusion in rats[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2013, 12(6): 460-464
- [4] Larson J, Sehomborg S, Schroeder W, et al. Endothelial EphA receptor stimulation increases lung vascular permeability [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 295(3): 431-439
- [5] Aihara M, Dobashi K, Akiyama M, et al. Effects of N-acetylcysteine and ambroxol on the production of IL-12 and IL-10 in human alveolar macrophages[J]. Respiration, 2000, 67(6): 662-671
- [6] Yamashita T, Abe K. Therapeutic approaches to vascular protection in ischemic stroke[J]. Acta Med Okayama, 2011, 65(4): 219-223
- [7] El Kebir D, Jozsef L, Pan W, et al. Bacteril DNA activates endothelial cells and promotes neutrophil adherence through TLR9 signaling[J]. J Immunol, 2009, 182(7): 4348-4394
- [8] de Perrot M, Keshavjee S. Lung preservation [J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 16(4): 300-308
- [9] Katada K, Bihari A, Mizuguchi S, et al. Carbon monoxide liberated from CO-releasing molecule(CORM-2) attenuates ischemia/reperfusion (I/R)-induced inflammation in the small intestine[J]. Inflammation, 2010, 33(2): 92-100
- [10] Ghazi-Khansari M, Mohammadi-Karakani A, Sotoudeh M, et al. Antifibrotic effect of captopril and enalapril on paraquat-induced lung fibrosis in rats[J]. J Acta Med Okayama, 2011, 65(4): 219-223
- [11] Nowak D, Antczak A, Krol M, et al. Antioxidant properties of amblxxol [J]. Free Radica Biology and Medicine, 2009, 16(4): 517-522
- [12] 常明则, 田晔, 乔琳, 等. 葛根素预处理对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制[J]. 卒中与神经疾病, 2014, 21(2): 94-97
Chang Ming-ze, Tian Ye, Qiao Lin, et al. Protective effects and related mechanisms of puerarin preconditioning on focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Stroke and Nervous Disease, 2014, 21(2): 94-97
- [13] Ishida Y, Takayasu T, Kimura A, et al. Gene expression of cytokines and growth factors in lungs after paraquat administration in mice[J]. Leg Med (Tokyo), 2006, 8: 102-109
- [14] Holden NS, Gong W, King EM, et al. Potentiation of NF-kappaB-dependent transcription and inflammatory mediator release by histamine in human airway epithelial cells [J]. Br J Pharmacol, 2007, 152(6): 891-902
- [15] 王烨铭, 陈静瑜, 童继春, 等. 乌司他丁减轻无心跳大鼠供肺缺血再灌注损伤的作用及机制 [J]. 中华器官移植杂志, 2013, 34(8): 498-502
Wang Ye-ming, Chen Jing-yu, Tong Ji-chun, et al. Protective effects of ulinastatin on ischemia-reperfusion injury during rat non-heart beating donor lung transplantation [J]. Chinese Journal of Organ Transplantation, 2013, 34(8): 498-502
- [16] 孙仁弟, 徐向阳, 宋燕青, 等. 丹酚酸 B 的药理研究进展[J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(9): 458-462
Sun Reng-di, Xu Xiang-yang, Song Yan-qing, et al. Research on Pharmacological Function of Salvianolic acid B [J]. Chin J Pharmacoepidemiol, 2012, 21(9): 458-462
- [17] Chen YH, Du GH, Zhang JT. Salvianolic acid B Protects brain against injuries caused by ischemia-reperfusion in rats [J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 21(5): 463-466
- [18] 张大武, 刘剑刚, 丰家涛, 等. 丹参-川芎水提取物有效组分配伍对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的影响 [J]. 中国危重病急救医学,

- 2010, 22(2): 109-112
 - Zhang Da-wu, Liu Jian-gang, Feng Jia-tao, et al. Effects of effective components compatibility of aqueous extracts of *Salviae Miltiorrhizae* and *Rhizoma Chuangxiong* on rat myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Chin Crit Care Med, 2010, 22(2): 109-112
 - [19] 孔瑞, 孙备, 潘尚哈, 等. 缺血预处理联合丹酚酸 B 对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2010, 16(12): 951-953
 - Kong Rui, Sun Bei, Pan Shang-ha, et al. Ischemia preconditioning joint Salvianolic Acid B protects the livers from ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2010, 16(12): 951-953
 - [20] 韩纪举, 吴亚平, 赵晓民, 等. 体外灌注实验测定丹酚酸 B 对小鼠血小板粘附功能的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(12): 903-905
 - Han Ji-ju, Wu Ya-Ping, Zhao Xiao-Min, et al. Effects of Salvianolic Acid B on Mouse Platelet Adherence Function [J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2007, 15(12): 903-905
-
- (上接第 2033 页)
- [11] Esquivel-Solis H, Quiñones-Falconi F, Zarain-Herzberg A, et al. Impaired activation of Stat1 and c-Jun as a possible defect in macrophages of patients with active tuberculosis [J]. Clin Exp Immunol, 2009, 158(1): 45-54
 - [12] Leandro AC, Rocha MA, Cardoso CS, et al. Genetic polymorphisms in vitamin D receptor, vitamin D-binding protein, Toll-like receptor 2, nitric oxide synthase 2, and interferon-gamma genes and its association with susceptibility to tuberculosis [J]. Braz J Med Biol Res, 2009, 42(4): 312-322
 - [13] Chowdhury IH, Ahmed AM, Choudhuri S, et al. Alteration of serum inflammatory cytokines in active pulmonary tuberculosis following anti-tuberculosis drug therapy [J]. Mol Immunol, 2014, 12, 62(1): 159-168
 - [14] Lee J, Kim J, Lee J, et al. DNA immunization of *Mycobacterium tuberculosis* resuscitation-promoting factor B elicits polyfunctional CD8 (+) T cell responses [J]. Clin Exp Vaccine Res, 2014, 3(2): 235-243
 - [15] Jung ID, Shin SJ, Lee MG, et al. Enhancement of Tumor-Specific T Cell-Mediated Immunity in Dendritic Cell-Based Vaccines by *Mycobacterium tuberculosis* Heat Shock Protein X [J]. J Immunol, 2014, 1, 193(3): 1233-1245
 - [16] Pasricha R, Saini NK, Rathor N, et al. The *Mycobacterium tuberculosis* Recombinant LprN Protein of mce4 operon Induces Th-1 Type Response Deleterious to Protection in mice [J]. Pathog Dis, 2014, 2[Epub ahead of print]
 - [17] Li W, Deng G, Li M, et al. A recombinant adenovirus expressing CFP10, ESAT6, Ag85A and Ag85B of *Mycobacterium tuberculosis* elicits strong antigen-specific immune responses in mice [J]. Mol Immunol, 2014, 27, 62(1): 86-95
 - [18] Jiang J, Wang X, An H, et al. MAIT Cell Function is Modulated by PD-1 Signaling in Patients with Active Tuberculosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 30.[Epub ahead of print]
 - [19] Li Q, Li L, Liu Y, et al. Biological functions of *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4+T cells were impaired by tuberculosis pleural fluid[J]. Immunol Lett, 2011, 30, 138(2): 113-121
 - [20] Pavan Kumar N, Anuradha R, Andrade BB, et al. Circulating biomarkers of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in children [J]. Clin Vaccine Immunol, 2013, 20(5): 704-711