

烫伤致兔急性肺损伤早期肺泡灌洗液中促炎性细胞因子的变化

段立彬,何先弟,汪华学

[摘要] **目的:**探讨烫伤致兔急性肺损伤早期肺泡灌洗液中促炎性细胞因子的变化。**方法:**健康新西兰大白兔 36 只,随机分为 6 组,每组 6 只。其中 1 组为对照组(A 组),背部脱毛 37 °C 水浸浴;另 5 组均为烫伤组(B 组),均建立 30% 总体表面积Ⅲ度烧伤模型,分别于烫伤后 2、4、8、12、24 h 时间点处死动物,作为 B1、B2、B3、B4、B5 组。观察各组肺组织病理,进行肺损伤评分,计算肺湿干质量比(W/D),并应用双抗夹心的酶联免疫吸附法测定肺泡灌洗液中促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 的变化。

结果:B 组中所有兔子处死后经病理证实均达到 30% 总体表面积Ⅲ度烫伤。B1 ~ B5 组均可见到肺泡腔及间质内白细胞渗出、浸润,肺泡腔内见渗出液,肺泡隔增厚,肺泡及间质充血,部分肺泡塌陷、不张,透明膜形成,且随时程延长病变加重,肺损伤评分增加,B1 ~ B5 组与 A 组比较差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$);B3 ~ B5 组肺 W/D 均较 A 组明显升高($P < 0.01$);B1 ~ B4 组肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 水平较 A 组均升高($P < 0.05 \sim P < 0.01$),其中 TNF- α 、IL-8 均在 12 h 达到高峰($P < 0.01$),IL-1 β 在 8 h 达到高峰($P < 0.01$),而 24 h 时 IL-8、IL-1 β 水平与 A 组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

结论:兔烫伤后早期,肺泡灌洗液中的促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 水平明显升高,与急性肺损伤的发生有关。

[关键词] 烫伤;肺损伤;白介素;肿瘤坏死因子

[中国图书资料分类法分类号] R 644 **[文献标志码]** A

Effect of empyrosis on the proinflammatory cytokines of alveolar lavage fluid in rabbit with early acute lung injury

DUAN Li-bin, HE Xian-di, WANG Hua-xue

(Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of empyrosis on the proinflammatory cytokines of alveolar lavage fluid in rabbits with early acute lung injury. **Methods:** Thirty New Zealand white rabbits with 30% Ⅲ degree empyrosis model were established, and divided into five empyrosis groups ($n=6$) according to the sacrificing time of rabbits (including postempyrosis 2, 4, 8, 12, 24 h time points). The 6 healthy rabbits were burnt in water at 37 °C and served as the control group. The pathological changes of lung tissue, lung injury scores (LIS) and Wet-dry weight ratio (W/D) in all groups were observed. PMNs were isolated and purified in bronchoalveolar lavage fluid of rabbit. The proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β and IL-8) in the alveolar lavage fluid of each group were measured by ELISA. **Results:** The 30% Ⅲ degree empyrosis in all empyrosis groups were verified by pathology. The leukopenia and massive infiltration of PMN in alveolar spaces and interstitial edema, percolate in alveolar spaces, alveolar septum thickening, alveoli and interstitial hyperemia, alveolar collapse and atelectasis and transparent film formation were found, which aggravated with prolongation of time, and the lung injury scores increasing were measured in all empyrosis groups, the differences of which between all groups were statistically significant ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). The W/D in rabbits at 8, 12 and 24 h after empyrosis were significantly higher than that in control group ($P < 0.01$). The levels of TNF- α , IL-1 β and IL-8 in the alveolar lavage fluid after 2, 4, 8, 12 h of empyrosis were higher than those in control group ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). The levels of TNF- α and IL-8 peaked at 12 h after empyrosis ($P < 0.01$), the level of IL-1 β peaked at 8 h after empyrosis ($P < 0.01$), and the differences of the levels of IL-8 and IL-1 β between at 24 h after empyrosis and control group were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions:** The levels of TNF- α , IL-1 β and IL-8 in the alveolar lavage fluid significantly increase in early acute lung injury of rabbits with empyrosis, which may lead to the occurrence of early acute lung.

[Key words] empyrosis; lung injury; interleukin; tumor necrosis factor

机体受烫伤后,可诱发全身炎症反应综合征,导致急性肺损伤(ALI)发生,严重时甚至会发展到急性呼

吸窘迫综合征(ARDS),并发多器官功能障碍综合征。烫伤时炎性细胞在炎症局部被过度激活,释放的大量细胞因子在急性肺损伤的发病中起着重要作用^[1-2]。其中肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-1 β 、IL-8 等促炎性细胞因子在全身性炎症的发生、发展中起主导作用^[1-6],但在烫伤后 ALI 中,三者在肺泡灌洗液中水平的变化鲜有报道。本研究拟通过

[收稿日期] 2014-04-01

[基金项目] 安徽省教育厅自然科学研究资助项目(2003KJ261)

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 重症医学科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 段立彬(1981-),男,硕士,住院医师。

制作烫伤兔 ALI, 观察肺泡灌洗液中促炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 的变化, 探讨三者参与烫伤后 ALI 的病理生理过程。

1 材料与方法

1.1 材料 细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-8 双抗夹心 ELISA 试剂盒, 均为美国 BD 公司进口分装。DMEM 细胞培养液购自美国 Gibco 公司。

1.2 动物分组及模型制备^[7-8] 健康成年新西兰大白兔 36 只(蚌埠医学院实验动物中心提供), 清洁级, 雌雄各半, 体质量 2~3 kg。适应性喂养 1~2 周后, 随机分为 6 组, 每组 6 只。其中 1 组为对照组(A 组), 另 5 组均为烫伤组(B 组)。B 组兔用 20% 乌拉坦(5 ml/kg)耳缘静脉注射, 充分麻醉后固定于兔台上。取较大块的聚乙烯垫片作为防护片, 根据 Meeh-Rubner 公式: $S = KW^{2/3}$, $K = 9.1$ (S 为体表面积/ cm^2 , W 为体质量/g), 计算出兔子的总体表面积(TBSA), 垫片中间按 30% TBSA 做一个椭圆形的空洞, 盖住兔子背部, 使烫伤区露出。夹持无菌纱布沾取 8% 硫化钠脱毛, 冲洗干净后, 擦干。将实验兔背部脱毛区皮肤浸于 100 $^{\circ}\text{C}$ 沸水中, 持续 12 s, 造成实验兔背部 30% TBSA 深 III 度烫伤(处死后经病理证实)。将这 5 组分别于烫伤后 2、4、8、12、24 h 处死, 作为 B1、B2、B3、B4、B5 组, 冷藏统一待检。A 组仅背部脱毛 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浸浴。

1.3 标本采集 按实验预定时间处死动物, 分离气管开胸取肺后, 寻找气管分叉处, 结扎右側主支气管, 立即从右肺上叶取一块肺组织迅速放入中性甲醛溶液中固定, 待 24 h 后进行石蜡包埋、HE 染色, 观察肺损伤的程度。同时左侧主支气管插管, 用灭菌后的 DMEM 培养基 20 ml 由气管插管注入肺内, 在肺内停留 2 min 后用注射器抽出, 置于无菌试管备检, 共灌洗 2 次。灌洗液回收率达到 70% 以上。将灌洗液以 3 000 r/min 离心 5 min, 上清液留存待测细胞因子。

1.4 观察项目及评定标准

1.4.1 肺损伤程度评定标准 采用 Smith 评分方法^[9]对肺损伤程度进行评定, 按肺水肿、肺泡及间质炎症、肺泡及间质出血、肺不张和透明膜形成等方面进行 0~4 分半定量分析: 无损伤, 0 分; 病变范围 <25%, 1 分; 病变范围 25%~50%, 2 分; 病变范围 50%~75%, 3 分; 病变满视野为 4 分, 总肺损伤评分为上述各项之和。每只动物观察 10 个高倍视野, 取其平均值。由两位病理科医师分别评分后取平均分。

1.4.2 肺含水量测定 取右肺中叶, 吸水纸吸干表

面水分及血液后称质量。置于 80 $^{\circ}\text{C}$ 烤箱 72 h 后, 称量肺干质量, 计算湿干质量比(W/D)。

1.4.3 肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 水平测定

均采用双抗体夹心 ABC-酶联免疫吸附法测定。根据试剂盒说明书进行试剂配制和加样, 通过绘制标准曲线求出标本中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 的含量。

1.5 统计学方法 采用方差分析和 q 检验。

2 结果

2.1 肺损伤程度评分和肺含水量测定 A 组肺泡结构完整, 肺泡腔内清晰, 壁光滑, 肺泡腔及间质内无渗出。B1~B5 组均可见到肺泡腔及间质内白细胞渗出、浸润, 肺泡腔内见渗出液, 肺泡隔增厚, 肺泡及间质充血, 部分肺泡塌陷、不张, 透明膜形成, 且随病程延长病变加重(见图 1、2)。随烫伤后时间延长, B1~B5 组肺损伤的半定量评分均较 A 组增加($P < 0.05 \sim P < 0.01$); B3~B5 组与 A 组比较, 肺 W/D 均明显升高($P < 0.01$)。B2~B5 各组肺损伤的半定量评分均高于 B1 组($P < 0.01$), B4 组和 B5 组亦高于 B2 组($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。B4 组和 B5 组 W/D 均高于 B1 组($P < 0.01$), 而 B3 组和 B5 组亦高于 B2 组($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)(见表 1)。

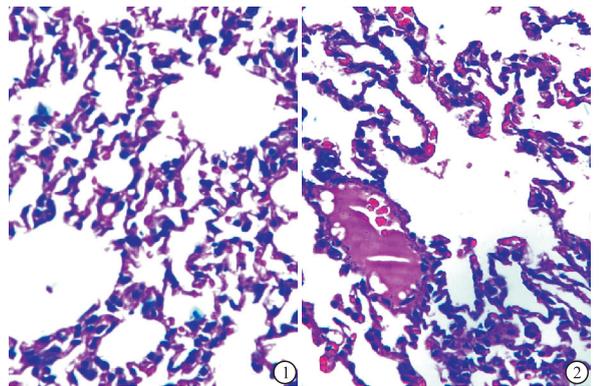


图1 兔正常肺组织的病理切片(对照组)

图2 兔2 h烫伤的肺组织(烫伤组)

2.2 肺泡灌洗液中细胞因子水平比较 B 组兔肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 水平均较 A 组升高($P < 0.05 \sim P < 0.01$), 其中 TNF- α 、IL-8 均在 12 h 达到高峰, IL-1 β 在 8 h 达到高峰($P < 0.01$)。各细胞因子含量达到高峰后, 其表达量随时间延长明显下降($P < 0.01$), 24 h 时 IL-8、IL-1 β 的表达水平与 A 组差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 2)。

3 讨论

在严重创伤、休克、感染、重症急性胰腺炎、误吸、淹溺等多种病因诱发 ALI 的发病过程中, 炎症细

表 1 肺损伤半定量评分及肺含水量测定 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	肺损伤的半定量评分	W/D
A 组	6	1.17 ± 0.41	4.60 ± 0.94
B1 组	6	2.33 ± 0.52*	5.22 ± 0.49
B2 组	6	4.00 ± 0.89** $\Delta\Delta$	5.24 ± 0.42
B3 组	6	4.83 ± 0.75** $\Delta\Delta$	5.98 ± 0.50** $\#$
B4 组	6	5.33 ± 1.03** $\Delta\Delta\#$	6.33 ± 0.33** $\Delta\Delta$
B5 组	6	6.17 ± 1.47** $\Delta\Delta\#\#$	7.00 ± 0.49** $\Delta\Delta\#\#$
F	—	25.79	13.71
P	—	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	0.836	0.317

q 检验:与 A 组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与 B1 组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$;与 B2 组比较 $\#\# P < 0.05$, $\#\#\# P < 0.01$

表 2 肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-8 和 IL-1 β 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	TNF- α / (pg/ml)	IL-1 β / (pg/ml)	IL-8 / (pg/ml)
A 组	6	148.04 ± 5.63	3.64 ± 1.50	109.69 ± 6.04
B1 组	6	157.31 ± 8.03 $\Delta\Delta$	6.47 ± 2.01 $\#\#$	117.38 ± 4.55** $\Delta\Delta$
B2 组	6	185.83 ± 8.91** $\Delta\Delta$	6.27 ± 2.36 $\#\#$	124.99 ± 5.53** $\Delta\Delta$
B3 组	6	210.62 ± 6.95** $\Delta\Delta$	30.53 ± 2.79** $\#$	240.75 ± 6.36** $\Delta\Delta$
B4 组	6	242.31 ± 12.33** $\#$	22.02 ± 1.67** $\#\#$	266.75 ± 6.39** $\#$
B5 组	6	160.74 ± 3.60** $\Delta\Delta$	4.45 ± 1.18 $\#\#$	115.18 ± 7.85** $\Delta\Delta$
F	—	123.29	191.52	794.76
P	—	<0.01	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	64.810	3.971	38.445

q 检验:与 A 组相比 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与 B4 组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$;与 B3 组比较 $\#\# P < 0.01$

胞产生的炎症介质介导的炎症过程是发病机制共有的“中间环节”。炎症细胞既能产生炎症介质,也能生成具有抗炎作用的因子,两者在不同的环节上相互作用,相互拮抗,形成了极其复杂的调控炎症的细胞因子网络。本研究通过建立兔 30% TBSA III 度烫伤模型,动态观察 ALI 早期肺泡灌洗液中炎症细胞因子的变化,探讨促炎性因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 参与烫伤后 ALI 的病理生理过程。

为了更好地研究 ALI 的发生机制以及寻找有效的治疗手段,现已建立了多种肺损伤动物模型^[10-11],其中包括本研究中使用的直接热水烫伤法,该方法模型复制成功率尚可,在本研究中达到了 90%。它能客观地模拟烫伤后致 ALI 的病理生理过程。其中肺组织病理检查,肺损伤半定量评分和肺含水量的测定能定性定量地反映肺损伤的程度,是评价肺损伤的重要指标。

本研究中兔烫伤后肺组织病理检查发现肺泡腔及间质内白细胞渗出、浸润,肺泡腔内见渗出液,肺泡隔增厚,肺泡及间质充血,部分肺泡塌陷、不张,透明膜形成,且随时程延长病变加重,B1 ~ B5 组肺损伤的半定量评分均较 A 组增加 ($P < 0.05 \sim P <$

0.01),B3 ~ B5 组肺 W/D 均较 A 组明显升高 ($P < 0.01$),表明烫伤后肺泡毛细血管通透性增加、炎性渗出持续存在,急性肺损伤的模型复制成功。

研究^[1-5,12-14]表明,TNF- α 、IL-1 β 等促炎性细胞因子在炎症的发生、发展中起主导作用。TNF- α 是细胞因子网络的关键部分,是烫伤后被首先释放的炎性介质,是最主要的促炎性细胞因子,它可以进一步引起免疫细胞的激活,诱导其他细胞因子的产生,引起级联反应^[12-15]。炎症反应早期,TNF- α 不但能促进血液循环中的多形核中性白细胞(PMN)向炎症部位聚集,还能动员骨髓白细胞进入血液循环,同时激活活内皮细胞释放 E 选择素、细胞间黏附分子 1 等,进一步诱导 IL-1、IL-6 等细胞因子的分泌,共同参与炎性反应。当 PMN 被激活后,TNF- α 又能增强 PMN 的吞噬能力,同时抑制纤溶活性,损害毛细血管的抗凝功能,引起微血管舒缩异常和微血栓形成。在此过程中,TNF- α 又能激活单核-巨噬细胞及 PMN 自身再次释放 TNF- α 、IL-1 等炎性介质,进一步启动、放大全身或局部炎性反应,呈现级联反应,最终导致炎症失控。本研究发现,兔烫伤后 2 h 肺泡灌洗液中 TNF- α 水平升高,12 h 达到高峰,24 h 仍然显著高于对照组 ($P < 0.05$)。IL-1 β 亦是一种早期阶段细胞因子,可由多种炎性细胞产生,与 TNF- α 共同启动炎性反应。IL-1 β 与 TNF- α 协同作用,增加血管内皮通透性,加重肺损伤;IL-1 β 可激活细胞分泌特异性黏附因子,诱导多种炎性细胞因子在肺内聚集^[3]。罗显荣等^[4]研究发现,ARDS 患者血清和支气管肺泡灌洗液中 IL-1 β 水平明显高于正常人,提示 IL-1 β 在 ARDS 发病机制中具有重要作用。Johnston 等^[5-6]研究发现,在气管内滴入 IL-1 β 后 4 h 肺泡灌洗液中的 PMN 数量明显增加,加重肺损伤。本研究亦发现,兔烫伤后 2 h,肺泡灌洗液中 IL-1 β 水平升高,8 h 达到高峰 ($P < 0.01$),此后迅速下降,24 h 时与对照组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。该结果说明 IL-1 β 可能只在烫伤导致的 ALI 早期发挥作用。IL-8 是一种强而有力的中性粒细胞趋化和活化因子,能够促使中性粒细胞形态发生改变,触发脱颗粒、表面黏附分子的表达以及活性氧分子产物生成增加,激活 PMN 释放大量的超氧化物酶等物质,增强 PMN 的穿透能力,通过直接或间接的途径促使 PMN 进入组织间隙和炎症区域。本研究亦发现,兔烫伤后 2 h,肺泡灌洗液中 IL-8 水平即显著升高,12 h 达到高峰 ($P < 0.05$),此后降低,24 h 时与对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$),

(下转第 1469 页)

疗组空腹血糖、餐后 2 h 血糖明显下降 ($P < 0.01$), 对照组治疗前后上述指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 2 组治疗后上述指标差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 说明 IGT 者早期应用阿卡波糖干预可减少糖尿病发病危险, 但也增加其经济负担及药物不良反应。

本课题组通过观察系统接受健康教育和未能系统接受健康教育的 IGT 者, 定期监测 FPG、OGTT 2hPG 和 GHbA1c 指标, 健康教育组糖耐量正常转化率显著高于对照组 ($P < 0.01$), 糖尿病转化率显著低于对照组 ($P < 0.05$), 而 GHbA1c 干预前后差异不显著 ($P > 0.05$)。表明系统接受健康教育对 IGT 者转归具有重要的意义。

系统健康教育作为糖尿病防治的重要环节, 在临床实践中却被提及很少, 尤其是在一般人群中 IGT 概念及其危害性知晓率较低, 通过开展健康教育, 可使 IGT 者了解糖尿病的基本知识, 自觉采用有利于健康的饮食和运动方式, 减轻体重, 改善体质质量指数, 从而改善胰岛素抵抗, 保护胰岛细胞分泌功

能, 进而减缓甚至逆转 IGT 者向 T2DM 的转归, 避免不必要的药物费用支出及药物不良反应。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 1-4.
- [2] 吴文炎. 糖尿病前期的转归、危害及干预策略 [J]. 中华全科医学, 2010, 8(1): 88-90.
- [3] Kahn CR, Weir GC, King GL, *et al.* 潘长玉, 译. Joslin 糖尿病学 [M]. 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 338-347.
- [4] 潘小云, 王兴民, 季海锋, 等. 强化健康教育对糖耐量异常患者转归的影响 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(1): 125-126.
- [5] Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, *et al.* Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia study [J]. Diabetes, 2000, 49(6): 975-980.
- [6] 肖新华. 2007 年 ADA 糖尿病前期共识与评议 [J]. 实用糖尿病杂志, 2008, 4(4): 3-4.
- [7] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 733-752.
- [8] 刘红丹, 孙海燕, 范静. 阿卡波糖对糖耐量减低者早期干预的临床观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(30): 7341-7342.

(本文编辑 马启)

(上接第 1459 页)

说明 IL-8 在烧伤致 ALI 早期发挥作用。

总之, 在烫伤诱发 ALI 发病过程中, TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 等早期炎症细胞因子参与对 ALI 的调控, 间接揭示阻断细胞因子的释放, 可能是治疗 ALI/ARDS 的一条可行途径, 且这些细胞因子可能成为 ALI 诊断及反映肺损伤程度的特异性标志物。动态观察 ALI 早期肺泡灌洗液中炎症细胞因子水平有利于揭示 ALI 的炎症反应实质。

[参 考 文 献]

- [1] 奥德, 叶玉芬, 吴博文, 等. 炎症介质在全身炎症反应综合征的动态变化及相关性研究 [J]. 现代医院, 2010, 10(1): 25-27.
- [2] 王小荣, 李琳琳, 牛春雨, 等. 全身炎症反应综合征防治研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(13): 2899-2902.
- [3] 吴葵, 朱光发, 周新. 细胞因子与急性呼吸窘迫综合征 [J]. 临床肺科杂志, 2001, 6(3): 44.
- [4] 罗显荣, 伍伟玲, 王琳, 等. 急性呼吸窘迫综合征患者血清和支气管肺泡灌洗液中白介素 1 β 的变化 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(6): 365-366.
- [5] Johnston CJ, Oberdorster G, Gelein R, *et al.* Endotoxin potentiates ozone-induced pulmonary chemokine and inflammatory responses [J]. Exp Lung Res, 2002, 28(6): 419-433.
- [6] Amat M, Barcons M, Mateo J, *et al.* Evolution of Leukotriene B₄, peptide Leukotrienes, and interleukin-8 plasma concentrations inpatients at risk of acute respiratory distress syndrome and with acute respiratory distress syndrome mortality prognostic study [J]. Critical Care Medline, 2000, 28(1): 57-62.
- [7] Lutmer J, Watkins D, Chen CL, *et al.* Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor attenuates acute lung injury and

multiorgan dysfunction after scald burn [J]. J Surg Res, 2013, 185(1): 329-337.

- [8] Gokakin AK, Devenci K, Kurt A, *et al.* The protective effects of sildenafil in acute lung injury in a rat model of severe scald burn: A biochemical and histopathological study [J]. Burns, 2013, 39(6): 1193-1199.
- [9] Smith KM, Mrozek JD, Simonton SC, *et al.* Prolonged partial liquid ventilation using conventional and high-frequency ventilatory techniques: gas exchange and lung pathology in an animal model of respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 1997, 25(11): 1888-1897.
- [10] 陈娇, 钱晓明, 聂时南. 急性肺损伤动物模型的研究现状 [J]. 医学研究生学报, 2013, 18(7): 851-854.
- [11] 周榕, 颜春松. 急性肺损伤动物模型的研究现状 [J]. 科技广场, 2012(12): 221-226.
- [12] Wei D, Huang Z. Anti-inflammatory effects of triptolide in LPS-induced acute lung injury in mice [J]. Inflammation, 2014, 37(4): 1307-1316.
- [13] Luan ZG, Naranpurev M, Ma XC. Treatment of low molecular weight heparin inhibits systemic inflammation and prevents endotoxin-induced acute lung injury in rats. [J]. Inflammation, 2014, 37(3): 924-932.
- [14] Patel NK, Bhutani KK. Pinostrobin and Cajanus lactone isolated from Cajanus cajan (L.) leaves inhibits TNF- α and IL-1 β production: *in vitro* and *in vivo* experimentation [J]. Phytomedicine, 2014, 21(7): 946-953.
- [15] Mulligan MS, Lentsch AB, Shanley TP, *et al.* Cytokine and adhesion molecule requirements for lung injury induced by anti-glomerular basement membrane antibody [J]. Inflammation, 1998, 22(4): 403-417.

(本文编辑 刘畅)