

前 B 细胞克隆增强因子在急性呼吸窘迫综合征大鼠肺组织中表达及对炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、NF- κ B p65 表达影响的研究

刘畅, 张虹, 程鹏雁, 周发春

(重庆医科大学附属第一医院重症医学科, 重庆 400016)

【摘要】目的:观察前 B 细胞克隆增强因子(pre-B cell colony enhancing factor, PBEF)在急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)大鼠中肺组织的表达,以及对 ARDS 大鼠肺组织炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)mRNA 以及核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)p65 蛋白表达的影响,通过以上指标的变化,结合已有体外实验所观察到的现象试图证实前 B 细胞克隆增强因子在 ARDS 中的促炎作用。**方法:**将 40 只成年 SD 大鼠随机分为空白对照组(C 组)、模型组(OA 组)、药物干预组(D 组)、溶媒对照组(S 组),OA 组、D 组及 S 组大鼠用油酸尾静脉注射复制 ARDS 模型,D 组造模前腹腔内注射 PBEF 抑制剂 FK866, S 组造模前注射等体积 FK866 溶媒二甲基亚砜。造模成功 6 h 后取材,比较各组大鼠肺组织 PBEF、TNF- α 、IL-1 β mRNA 以及 NF- κ B p65 蛋白表达情况。**结果:**C 组大鼠肺组织中几乎见不到 PBEF 表达,而在其他各组大鼠肺组织肺泡壁及肺泡水肿液中、支气管黏膜上皮及血管内皮均可发现 PBEF 蛋白分布;OA 组、D 组和 S 组大鼠 PBEF 及炎症因子 mRNA 和 NF- κ B p65 蛋白表达增加(PBEF: $P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$; TNF- α : $P=0.035$, $P=0.000$, $P=0.000$; IL-1 β : $P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$; NF- κ B p65: $P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$), D 组大鼠肺组织 PBEF、炎症因子 mRNA 和 NF- κ B p65 蛋白表达较 OA 组和 S 组低(PBEF: $P=0.002$, $P=0.006$; TNF- α : $P=0.004$, $P=0.001$; IL-1 β : $P=0.001$, $P=0.015$; NF- κ B p65: $P=0.001$, $P=0.000$)。**结论:**PBEF 可能通过激活炎症反应、促进炎症因子表达等途径造成肺组织的炎症损伤,进而在 ARDS 发生发展中起重要作用。

【关键词】前 B 细胞克隆增强因子;急性呼吸窘迫综合征;炎症因子

【中图分类号】R563.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-02-28

Expression of pre-B-cell colony enhancing factor and its influence on the expression of PBEF, TNF- α , IL-1 β and NF- κ B p65 in pulmonary tissues of rats with ARDS

Liu Chang, Zhang Hong, Cheng Pengyan, Zhou Fachun

(Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the influence of pre-B cell colony enhancing factor(PBEF) on the mRNA expression of PBEF, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) as well as the protein expression of nuclear factor- κ B(NF- κ B)p65 in lung tissue in rats with acute respiratory distress syndrome(ARDS) induced by oleic acid tail vein injection and drug intervention; to potentially verify the pro-inflammation role of PBEF in ARDS and to provide new ideas and evidences for further study of the pathogenesis, pathophysiological processes and treatment of ARDS by referring to the phenomena observed by other scholars in vitro.

Methods: Forty healthy adult male SD rats were randomly divided into control group(group C), model group(group OA), drug intervention group(group D), and solvent control group(group S). Rats in group OA, group D and group S were used to induce ARDS models by oleic acid tail vein injection at a dose of 0.15 ml/kg. Rats in group D received PBEF inhibitor FK866 10 mg/kg and group S also received the same volume of its solvent dimethyl sulfoxide by intraperitoneal injection. Whether the models were successfully

made was preliminary determined by rats' respiratory rates, color of skin and lips as well as their activity. Rats were anesthetized by intraperitoneal injection of 3.5% chloral hydrate (10 ml/kg) six hours after successfully modeling. The right upper lobe of lung was immediately doused in formalin for im-

作者介绍: 刘畅, Email: 36032267@qq.com,

研究方向: 重症医学。

通信作者: 周发春, Email: zfc88@126.com。

基金项目: 重庆市卫生局重点资助项目(编号: 2013-1-007)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000364.html>

munohistochemical detection and the right lower lobe was immediately frozen at -80°C refrigerator or liquid nitrogen for detecting the expression of PBEF, $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ mRNA by RT-qPCR, as well as the protein expression of $\text{NF-}\kappa\text{B}$ p65 by Western blot. **Results:** The protein expression of PBEF could be found in the bronchial epithelia, vascular endothelia, alveolar wall and alveolar edema fluid of rats with ARDS by immunohistochemical detection. The expression of PBEF, $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ mRNA and $\text{NF-}\kappa\text{B}$ p65 protein significantly increased in all groups except group C (PBEF: $P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$; $\text{TNF-}\alpha$: $P=0.035$, $P=0.000$, $P=0.000$; $\text{IL-1}\beta$: $P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$; $\text{NF-}\kappa\text{B}$ p65: $P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$). Rats in group D had an ameliorated change in the expression of inflammatory factors mRNA and $\text{NF-}\kappa\text{B}$ p65 protein compared with those in group OA and group S (PBEF: $P=0.002$, $P=0.006$; $\text{TNF-}\alpha$: $P=0.004$, $P=0.001$; $\text{IL-1}\beta$: $P=0.001$, $P=0.015$; $\text{NF-}\kappa\text{B}$ p65: $P=0.001$, $P=0.000$). **Conclusion:** PBEF may induce the inflammatory injury of pulmonary tissues by activating the inflammatory response and promoting the expression of inflammatory cytokines. Thus it may play an important role in the development of ARDS.

【Key words】pre-B cell clones enhancement factor; acute respiratory distress syndrome; inflammatory factor

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是临床感染、休克、创伤等导致的常见的危重病之一, 其本质是以炎症介质过度释放为特征的肺部广泛炎症反应^[1]。目前国外回顾性分析发现, ARDS 每年发生率有所下降, 但病死率仍无明显改善^[2-3], 而在我国的一项调查显示其总病死率在 50% 左右^[4]。除此之外, ARDS 的治疗相当棘手, 因此深入研究 ARDS 的发病机制、寻求有效的干预措施, 对挽救众多危重患者的生命具有重要的临床价值。

前 B 细胞克隆增强因子 (pre-B-cell colony enhancing factor, PBEF), 又称为内脂素 (visfatin) 或烟酰胺磷酸核糖转移酶 (Nampt), 是近年来发现的新的炎症因子, 主要由激活的炎症细胞^[5]和内脏脂肪细胞分泌。国外学者研究认为其可能是 ARDS 的一潜在生物学指标^[6]。目前有体外细胞实验研究发现其涉及 ARDS 多个病理生理过程, 但几乎所有研究均局限于体外细胞实验, 尚未发现有学者通过相关动物实验复制模型观察这些现象, 因此, 本实验通过油酸尾静脉注射法复制大鼠 ARDS 模型以及 PBEF 特异性抑制剂 FK866 的干预, 验证其他学者在体外实验所观察到的部分现象, 证实 PBEF 在 ARDS 中的作用, 为进一步研究 ARDS 的发病机制和病理生理过程以及治疗措施提供新的思路 and 依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与主要试剂

1.1.1 实验动物 健康清洁级成年雄性 SD 大鼠 40 只, 体重 (214 $\pm$ 26) g, 购自重庆医科大学动物实验中心, 动物合格证编号: SCXK(渝)20070001。

1.1.2 主要试剂 油酸: 江苏无锡苏强化工有限公司; FK866、二甲基亚砜: Sigma 公司; 细胞裂解液: RNAiso Plus, 日本 Takara 公司; 逆转录试剂盒: PrimeScript[®] RT reagent Kit with gDNA Eraser, 日本 Takara 公司; SYBR[®] Premix Ex Taq[™] II, 日本 Takara 公司; 血气分析片 G7+, 美国 i-STAT 公司; 免疫组化试剂盒: 中国武汉博士德生物工程有限公司; 一抗 PBEF 鼠抗鼠单克隆抗体: 美国 Santa 公司; 一抗兔抗大鼠核因子- κB (nuclear factor- κB , $\text{NF-}\kappa\text{B}$) p65 单克隆抗体、二抗辣根过氧化物酶标记羊抗小鼠 IgG、辣根过氧化物酶标记羊抗兔 IgG: 中国武汉博士德生物工程有限公司; 电泳仪、电转仪均为 Bio-Rad 公司产品。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组及模型制造 将大鼠随机分为 4 组: 空白对照组 (C 组)、模型组 (OA 组)、药物干预组 (D 组)、溶媒对照组 (S 组)。OA 组、D 组及 S 组大鼠用油酸以 0.15 ml/kg 尾静脉注射复制 ARDS 模型, D 组及 S 组大鼠在造模前 24、12 h 及 0.5 h 腹腔内注射药物, D 组以 10 mg/kg 注射 PBEF 抑制剂 FK866, S 组以等体积注射 FK866 溶媒二甲基亚砜。通过观察大鼠口唇颜色、毛发、呼吸频率及活动能力判断造模是否成功。根据文献报道^[7], PBEF 表达高峰约在造模后 6 h 左右, 因此造模成功 6 h 后开胸取肺, 以右肺上叶行免疫组化检测, 右肺下叶行 real-time PCR 检测。

1.2.2 Real-time PCR 法检测 PBEF、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , $\text{TNF-}\alpha$)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , $\text{IL-1}\beta$) mRNA 表达水平 取 100 mg 左右肺组织加入液氮充分碾磨后用 RNAiso Plus 裂解细胞提取总 RNA, 逆转录至 cDNA, 引物由生工生物工程 (上海) 有限公司设计并合成: PBEF: 5'-ctgtgtctgtgtgtcagcgatag-3' (正义链), 5'-actctaag-gtaaggtggcagca-3' (反义链), 232 bp; $\text{TNF-}\alpha$: 5'-catggatctc-aaagacaaccaa-3' (正义链), 5'-ctcctggtatgaaatggcaaat-3' (反义链), 145 bp; $\text{IL-1}\beta$: 5'-cttcaaatctcagcagcagc-3' (正义链), 5'-gctgtctaatgggaacatcaca-3' (反义链), 220 bp; β -actin: 5'-caccgcgagtagtaaaccttc-3' (正义链), 5'-ccataccaccatca-

cacc-3' (反义链), 207 bp。PCR 扩增后行荧光定量检测分析, 方法按照 SYBR® Premix Ex Taq™ II 说明书进行操作, Δ 循环阈值 (cycle threshold, Ct) = 各指标 Ct 均值 - β -actin mRNA Ct 均值, $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct -$ (随机阴性对照样品 Ct 均值 - 该样品内参照 Ct 均值), 以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示样品中目的基因初始 cDNA 相对表达量。

1.2.3 免疫组化法检测 PBEF 蛋白表达 各组织切片常规二甲苯脱蜡, 梯度酒精水化后滴加 3% H_2O_2 溶液 15 min, 微波加热法修复抗原, 自然冷却至室温后依次按说明书完成免疫染色各步骤, 二氨基联苯胺 (DAB) 显色。

1.2.4 Western blot 法检测 NF- κ B p65 蛋白表达水平 称取约 100 mg 肺组织放入冰上预冷的匀浆器中剪碎后加入 1 ml 预先配制的 4 °C 细胞裂解液 (1 ml PIPA + 10 μ l PMSA) 后碾磨、匀浆、离心, 并用 BCA 法测定蛋白浓度; 浓度配平后电泳、转膜, 5% 脱脂奶粉封闭后一抗孵育, 4 °C 过夜; 复温 60 min 洗膜, 二抗孵育 90 min 后洗膜, 按超敏 ECL 化学发光试剂盒说明书配置显影剂; 用 Bio-Rad 凝胶/发光图像分析系统进行照相、采图, 用 Quantity One 图像分析系统分析各条带灰度值, 以目的蛋白/内参蛋白作为目的蛋白表达的相对量。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件分析, 数据均为计量资料, 以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。方差齐性检验采用 Levene 检验, 所有数据总体具有方差齐性, 行单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 免疫组化法观察 PBEF 在肺组织中的表达

在正常大鼠肺组织中几乎见不到 PBEF 表达 (图 1A), 而在 ARDS 大鼠肺组织肺泡壁及肺泡水肿液中 (图 1B)、支气管黏膜上皮及血管内皮 (图 1C) 可发现 PBEF 蛋白分布, 说明 PBEF 可能在 ARDS 中与支气管病变、血管内皮及肺泡损伤有一定关系。

2.2 Real-time PCR 法定量检测肺组织 PBEF、TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达水平

Real-time PCR 法定量检测肺组织 PBEF、TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达水平 (表 1); C 组各指标 mRNA 表达均较低, 较其他各组差异有统计学意义 (PBEF: $P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$; TNF- α : $P=0.000$, $P=0.035$, $P=0.000$; IL-1 β : $P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$), OA 组与 S 组各指标 mRNA 相对表达明显增加, 但两者比较差异无统计学意义 (PBEF: $P=0.402$; TNF- α : $P=0.377$; IL-1 β : $P=0.178$), D 组各指标 mRNA 相对表达较 OA 组及 S 组稍低, 差异有统计学意义 (PBEF: $P=0.002$, $P=0.006$; TNF- α : $P=0.004$, $P=0.001$; IL-1 β : $P=0.001$, $P=0.015$), 说明 PBEF 的表达可以促进炎症因子的表达, 进一步促进炎症性损伤。

2.3 Western blot 法定量检测肺组织 NF- κ B p65 蛋白表达水平

用 Quantity One 图像分析软件对 PVDF 膜成像图片进行

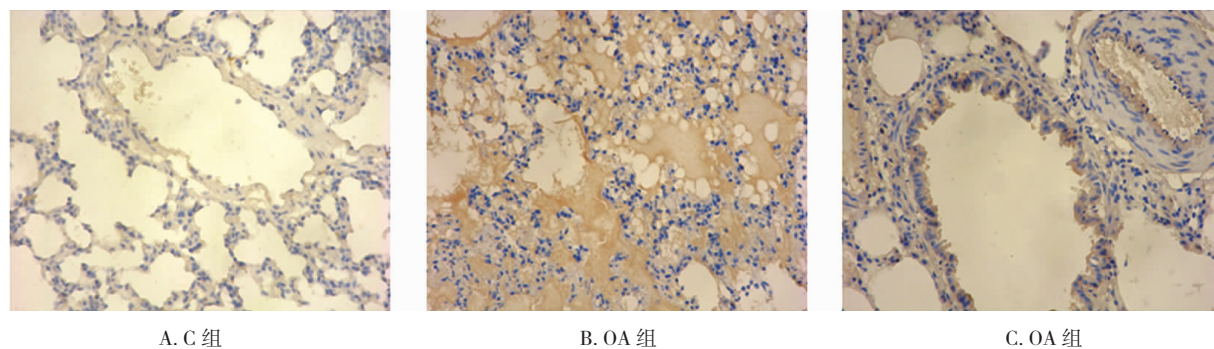


图 1 PBEF 在肺组织中的表达 (ICH, 200 $\times$)

Fig.1 Expression of PBEF in pulmonary tissues in 3 groups (ICH, 200 $\times$)

表 1 各组肺组织中 PBEF、TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达量及 NF- κ B p65 蛋白相对表达量比较

Tab.1 Comparison of mRNA expression of PBEF, TNF- α , IL-1 β and NF- κ B p65 protein in each group

组别	PBEF	TNF- α	IL-1 β	NF- κ B p65
C组	1.076 $\pm$ 0.122	1.280 $\pm$ 0.269	0.860 $\pm$ 0.206	0.078 $\pm$ 0.018
OA组	8.930 $\pm$ 0.635 ^{ab}	7.393 $\pm$ 0.729 ^{ab}	6.896 $\pm$ 1.146 ^{ab}	0.495 $\pm$ 0.073 ^{ab}
D组	5.026 $\pm$ 1.066 ^a	5.379 $\pm$ 0.948 ^a	5.008 $\pm$ 0.730 ^a	0.344 $\pm$ 0.059 ^a
S组	9.338 $\pm$ 0.831 ^{ab}	7.769 $\pm$ 0.459 ^{ab}	6.252 $\pm$ 0.451 ^{ab}	0.541 $\pm$ 0.062 ^{ab}
F 值	133.331	103.256	70.374	67.773
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注: a, 与 C 组比较, $P=0.000$; b, 与 D 组比较, $P<0.05$

分析,以目的蛋白灰度值/内参蛋白灰度值作为目的基因的相对表达量(表 1,图 4),C 组 NF- κ B p65 蛋白表达较少,与其他各组比较差异有统计学意义($P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$),D 组 NF- κ B p65 蛋白相对表达较多,与 OA 组及 S 组比较差异有统计学意义($P=0.001$, $P=0.000$),而 OA 组及 S 组 NF- κ B p65 蛋白相对表达最多,但两者相比较差异无统计学意义($P=0.223$),说明 ARDS 发生时 PBEF 的表达促进了 NF- κ B p65 蛋白的表达,从而进一步促进机体炎症反应。



图 4 各组 NF- κ B p65 蛋白表达

Fig.4 Expression of NF- κ B p65 protein in each group

3 讨论

ARDS 是肺组织对严重感染、创伤、休克及大量输血、输液等打击后产生广泛而过度的炎症反应,是 ICU 内常见的危重症,死亡率较高。随着社会不断地发展,ARDS 的治疗措施也不断地更新和进步,但是其发病率和死亡率近年来却无明显的改善,因此对 ARDS 发病机制和治疗的研究一直是重症医学领域中的一大热点。其发病机制涉及众多病理生理过程,包括肺组织的炎性损伤、炎性细胞的浸润和迁移、肺泡上皮的损伤、肺内血管内皮细胞的损伤和微血栓的形成及细胞凋亡异常等,而每一病理生理过程又涉及众多细胞因子和信号通路,因此 ARDS 的发病机制十分复杂。

PBEF 是近年新发现的一重要炎症因子,主要由脂肪细胞和激活的炎症细胞分泌,全身多个器官均可表达,最初由国外学者在 ARDS 患者的血清和肺泡灌洗液中发现其大量升高,由此认为 PBEF 可能是 ARDS 的一重要生物标记物^[9];目前有仅有体外细胞实验研究发现炎症刺激可以使肺泡上皮细胞、肺微动脉内皮细胞等大量表达 PBEF,而减少 PBEF 的表达则可减轻上述细胞由炎症刺激引起的相关损害,这表明 PBEF 可能涉及包括肺微血管损伤^[8-9]、肺泡上皮细胞损伤、通透性增加^[10-11]等在内有关 ARDS 的多个病理生理过程,但尚无体内实验直接观察 PBEF 在 ARDS 中的致病作用。

在本实验中,从各组大鼠肺组织的免疫组化切片上可以看到,正常大鼠的肺组织中极少有 PBEF 表达,而 ARDS 大鼠肺组织中 mRNA 和蛋白的表达明显增多,支气管黏膜上皮、血管内皮、肺泡壁及肺泡水肿液中均可发现 PBEF 蛋白分布,说明 PBEF 与 ARDS 之间存在一定的关系。

在 ARDS 发生发展中,炎症反应的瀑布样级联反应是十分明显的表现,其早期外周血、肺及其他组织中的炎性细胞快速释放 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子形成第一次级联释放,释放出的细胞因子作用于肺组织中的肺泡上皮细胞、血管内皮细胞等激发趋化因子等引起第二次级联释放^[12]。FK866 是 PBEF 的特异性抑制剂,通过特异性抑制 PBEF 的酶活性阻断细胞内尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸补救合成途径,进而在促进肿瘤细胞凋亡和减少炎性细胞生成炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 等抗炎反应过程中起一定的作用。而目前有研究观察到炎症因子 TNF- α 等能够促进 PBEF 的表达^[10],因此在前期研究^[13]和本实验中发现使用 FK866 预处理后的 ARDS 大鼠肺组织 PBEF mRNA 和蛋白表达有所减少,与 FK866 预处理后 ARDS 发生极早期肺组织的炎症反应可能减轻, TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子相对较少有一定关系,但尚需进一步探讨。

NF- κ B 激活是 ARDS 发生、发展的关键环节。近年来,大量研究表明,ARDS 患者或实验模型中肺内中性粒细胞活性增加,受 NF- κ B 调控的细胞因子或炎性蛋白酶表达明显上调,NF- κ B 激活在 ARDS 发生、发展的关键地位日益明朗^[14-16]。NF- κ B 是通常由 p65 和 p50 2 个亚基构成的异源二聚体,是发挥主要作用的异源二聚体,其中 p65 是具有激活基因转录功能,在 ARDS 发生时,活化的 NF- κ B 可调控多种炎症介质及细胞因子的表达。可见,NF- κ B 调节的转录产物是 ARDS 时炎症反应的主要炎症介质和细胞因子,而炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 既是刺激 NF- κ B 活化的主要物质,也是 NF- κ B 调节的重要转录产物。已有研究表明^[16],在 PBEF 的末端启动子包含 NF- κ B、AP-1、IL-6 等结合部位;另外,在人脐静脉和微血管内皮细胞以及人主动脉平滑肌细胞中^[11,18],PBEF 能够促进 I κ B α 的磷酸化,NF- κ B 的核转位以及 DNA 的结合活性,在加入 PBEF 的特异性抑制剂 FK866 处理后这些作用均可被抑制^[19]。而在本实验中也观察到,ARDS 肺组织炎症因子 TNF- α 、IL-1 β

和 NF- κ B p65 大量表达,而干预 PBEF 后其表达则有所减少,与其他学者在体外实验中得出的结果一致,说明 PBEF 能够通过激活 NF- κ B 调节或者直接促进炎症因子的表达加重肺部炎症。

综上所述,通过前期^[13]和本实验观察到 ARDS 发生时,肺组织中 PBEF、炎症因子、细胞黏附分子及 NF- κ B 大量表达,使用 PBEF 特异性抑制剂预处理后的 ARDS 肺组织中上述分子表达相应有所减少,说明 PBEF 的表达能够促进肺部重要的炎症因子、黏附因子及 NF- κ B 的表达,进而认为在 ARDS 发生发展中,PBEF 与肺部炎症反应的活化、扩大及炎症细胞的迁移等重要病理生理过程有着密切关系,这与其他体外实验研究的结果类似,由此可见 PBEF 是在 ARDS 发生发展中的一重要细胞因子。尽管目前对 PBEF 的具体作用机理和信号转导机制尚不明瞭,但 PBEF 在 ARDS 中的作用和地位受到越来越多的关注,具有进一步的研究意义。

参 考 文 献

- [1] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18): 1334-1349.
- [2] Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(16): 1685-1693.
- [3] Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(1): 59-66.
- [4] 北京市科委重大项目 MODS 课题组. 1998-2003 年北京地区重症加强治疗病房急性呼吸窘迫综合征的临床流行病学调查[J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(4): 201-204.
- [5] Friebe D, Neef M, Kratzsch J, et al. Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(5): 1200-1211.
- [6] Ye SQ, Simon BA, Maloney JP, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(4): 361-370.
- [7] Moschen AR, Gerner R, Schroll A, et al. A key role for Pre-B cell colony-enhancing factor in experimental hepatitis[J]. *Hepatology*, 2011, 54(2): 675-686.
- [8] Lee WJ, Wu CS, Lin H, et al. Visfatin-induced expression of inflammatory mediators in human endothelial cells through the NF- κ B pathway[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2009, 33(4): 465-472.
- [9] Ye SQ, Zhang LQ, Adyshev D, et al. Pre-B-cell-colony-enhancing factor is critically involved in thrombin-induced lung endothelial cell barrier dysregulation[J]. *Microvasc Res*, 2005, 70(3): 142-151.
- [10] Li H, Liu P, Cepeda J, et al. Augmentation of pulmonary epithelial cell IL-8 expression and permeability by Pre-B-cell colony enhancing factor[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2008(5): 15.
- [11] Li H, Liu P, Cepeda J, et al. Critical role of PBEF expression in pulmonary cell inflammation and permeability[J]. *Cell Biol Int*, 2009, 33(1): 19-30.
- [12] 李玮伟, 陈杰, 王祥瑞. 急性肺损伤中炎症反应调节的研究进展[J]. *上海医学*, 2009, 32(6): 550-553.
- [13] 刘畅, 张虹, 程鹏雁, 等. 前 B 细胞克隆增强因子对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征大鼠肺组织细胞粘附分子的影响[J]. *中华危重病急救医学杂志*, 2013, 25(3): 159-163.
- [14] Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS. Nuclear factor kappa B: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy[J]. *Intensive Care Med*, 1998, 24(11): 1131-1138.
- [15] 韩伟. NF- κ B 与细胞凋亡在 ARDS 中的作用及其相互关系[J]. *临床肺科杂志*, 2002, 7(3): 45-47.
- [16] Matsuda N, Hattori Y, Jesmin S, et al. Nuclear factor-kappaB decoy oligodeoxynucleotides prevent acute lung injury in mice with cecal ligation and puncture-induced sepsis[J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 67(4): 1018-1025.
- [17] Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY, et al. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes[J]. *Mol Endocrinol*, 2001, 26(2): 107-117.
- [18] Kim SR, Bae YH, Bae SK, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1783(5): 886-895.
- [19] Romacho T, Azcutia V, Matesanz N, et al. Extracellular PBEF/NAMPT/visfatin activates pro-inflammatory signalling in human vascular smooth muscle cells through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(11): 2455-2463.

(责任编辑:冉明会)