

· 论 著 ·

糖尿病大鼠牙周炎症组织中 TGF- $\beta_1$  表达的研究\*

刘国庆,高志,郑华,伍明毅,曾佳

(重庆医科大学附属第二医院口腔科 400010)

**摘要:**目的 探讨血清转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )及相关促炎性细胞因子在糖尿病性牙龈炎发病机制中的作用。方法 选择雄性 SD 大鼠 30 只,按随机数字表法分为正常对照组、牙龈炎组及糖尿病性牙龈炎组。应用酶联免疫吸附法(ELISA)检测牙龈炎、糖尿病性牙龈炎及健康大鼠牙龈组织 TGF- $\beta_1$ 、白细胞介素 6(IL-6)及白细胞介素 8(IL-8)的含量,免疫组化染色观察牙龈组织中 TGF- $\beta_1$  表达水平的变化。结果 与健康大鼠相比,牙龈炎组及糖尿病性牙龈炎组大鼠牙龈组织 TGF- $\beta_1$ 、IL-6 及 IL-8 含量均明显升高,并有递增趋势。TGF- $\beta_1$  在健康大鼠牙龈组织中呈弱阳性反应,反应呈黄色,牙龈炎组及糖尿病性牙龈炎组 TGF- $\beta_1$  表达较正常对照组明显增强,反应为棕黄色,呈强阳性改变。结论 TGF- $\beta_1$  在糖尿病性牙龈炎的发生、发展中起重要作用。

**关键词:**牙周炎;转化生长因子  $\beta_1$ ;糖尿病

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.22.003

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)22-2191-03

Expression of transforming growth factor  $\beta_1$  in periodontal tissue of diabetic gingivitis rat\*

Liu Guoqing, Gao Zhi, Zheng Hua, Wu Mingyi, Zeng Jia

(Department of Stomatology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**Abstract: Objective** To study the role of transforming growth factor  $\beta_1$  and correlated inflammatory factors in diabetic gingivitis. **Methods** 30 male Sprague-Dawley rats were divided in to 3 groups by table of random number: normal control group, gingivitis group, and diabetic gingivitis group. The concentrations of TGF- $\beta_1$ , IL-6 and IL-8 of periodontal tissue were measured by ELISA, and TGF- $\beta_1$  expression in periodontal tissue of rat was observed by immunohistochemistry. **Results** The level of TGF- $\beta_1$ , IL-6 and IL-8 of gingivitis group and diabetic rat gingivitis tissues were significantly elevated than healthy rats. The expression of TGF- $\beta_1$  in healthy rats was weakly positive. The expression of TGF- $\beta_1$  in gingivitis group and diabetic group were significantly increased, showing strong positive reaction. **Conclusion** The expression of TGF- $\beta_1$  plays a very important role in the onset and development of diabetic gingivitis.

**Key words:** periodontitis; transforming growth factor beta1; diabetes mellitus

有资料显示,牙周病在糖尿病患者群中发病率较高,病变损害严重且进展迅速,被认为是糖尿病的重要并发症之一<sup>[1]</sup>。Graingerl 等<sup>[2]</sup>研究证实了糖尿病与牙周病的显著关系,二者相互促进发病,具有双向性,推测糖尿病与牙周病之间可能有共同的遗传学基础。糖尿病性牙龈炎是糖尿病最为常见和严重的牙周病并发症,正日益受到口腔科医生和学者的重视。

转化生长因子- $\beta_1$  (transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ )具有诱导如成纤维细胞等间质细胞的增生与分化、抑制免疫反应,广泛调控细胞增殖与分化、机体的生长和发育、组织修复的作用<sup>[3]</sup>。因此,本实验拟用链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)及钢丝结扎法诱导大鼠糖尿病时牙周组织的病理改变,并用酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)及免疫组化方法结合显微分光光度计(microspectrophotometer, MSP)定量分析对牙周组织 TGF- $\beta_1$ 及相关促炎性细胞因子进行检测,旨在从细胞水平对一些重要因子在糖尿病患者群的牙周组织病损愈合中所起的作用进行研究,为临床治疗糖尿病性牙周病提供理论依据。

## 1 材料与方 法

## 1.1 材 料

**1.1.1 实验动物** 选择雄性 SD 大鼠 34 只(重庆医科大学实验动物中心提供),体质量(220±23)g。随机分为 3 组,每组

10 只,剩余 4 只备选。

**1.1.2 试剂** STZ(Sigma); TGF- $\beta_1$ 、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)及白细胞介素 8(interleukin-8, IL-8)ELISA 检测试剂盒(北京尚柏生物医学技术有限公司);兔抗鼠 TGF- $\beta_1$  多克隆抗体(北京碧云天有限公司)等。

## 1.2 方 法

**1.2.1 实验动物分组** 实验动物分 3 组:正常对照组、牙龈炎组及糖尿病性牙龈炎组,每组 10 只。

**1.2.2 牙龈炎动物模型的建立**<sup>[4]</sup> 随机选取 12 只大鼠,用 30 g/L 戊巴比妥钠溶液腹腔注射麻醉后,先将右上颌第一磨牙牙周与牙根面分离,然后用正畸钢丝结扎牙颈部,并从实验当天开始喂饲高糖饲料(高糖牙周病食谱组为蔗糖 56 g、脱脂奶粉 28 g、面粉 6 g、酵母粉 4 g、肝粉 1 g、少量食盐和新鲜蔬菜)及 200 g/L 的高糖水,于 8 周后随机选取 10 只牙龈炎大鼠处死,取牙龈组织,称质量,分别用于相关生化指标的检测及免疫组织切片的制备,剩余部分置液氮中保存。

**1.2.3 糖尿病性牙龈炎动物模型的建立** 随机选取 12 只大鼠禁食 12 h 后,单次腹腔注射 65 mg/kg STZ, STZ 用 0.1 mmol/L 无菌枸橼酸缓冲液配制(pH=4.5),72 h 后尾静脉取血测血糖,血糖大于 16.67 mmol/L 者选为糖尿病大鼠,期间喂以普通饲料,自由进水,无任何药物治疗。糖尿病模型复制

\* 基金项目:重庆市卫生局课题(07-2-115)。

成功后再行牙龈炎模型的建立,方法如前所述,每 2 周测血糖及体质量,血糖采用血糖全自动生化仪(法国 ABX 公司)检测。选取 10 只糖尿病性牙龈炎大鼠处死,取牙龈组织分别进行相关数据检测。

**1.2.4 牙龈组织 TGF- $\beta_1$ 、IL-6 及 IL-8 含量测定** 取每只大鼠牙周组织,用无菌 0.9% 生理盐水冲洗干净,吸干水分,分别在电子秤上称质量获得每只大鼠牙周组织的质量,按每 0.1 g 牙周组织加磷酸盐缓冲液(PBS)1.5 mL 稀释,然后用电动匀浆机进行匀浆,匀浆后置标本于离心半径 10 cm,3 000 r/min 离心 15 min 后,取上清液,置 -80 °C 冰箱内存备检。ELISA 检测步骤严格按照试剂盒说明书操作。

**1.2.5 免疫组化染色** 石蜡包埋,制 3  $\mu$ m 切片,常规脱蜡至水,3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理内源性过氧化物酶,抗原热修复。山羊血清封闭后,滴加兔抗大鼠 TGF- $\beta_1$  (1:100) 多克隆抗体。37 °C 孵化 30 min,4 °C 过夜。滴加二抗,显微镜下控制 3,3'-二氨基联苯胺(3,3'-diaminobenzidine,DAB)显色,苏木紫复染。同时采用 PBS 代替一抗作为阴性对照。TGF- $\beta_1$  蛋白的表达采用半定量分析。阳性判定方法:DAB 染色阳性呈棕黄色,阴性不显色。应用北航 CM-2008B 型医学生物图像分析系统进行免疫组化图像分析,经灰度值校正后,每张切片随即取 5 个高倍镜视野( $\times 400$ ),测定 TGF- $\beta_1$  的平均积分光密度值(IDP),即平均总积分减去平均背景积分。

**1.3 统计学处理** 所测数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 大鼠形态学观察及血糖水平测定** 糖尿病性牙龈炎组大鼠较其他两组明显消瘦,且行动迟缓,血糖水平维持在较高水平( $>16.67$  mmol/L)。牙龈炎组大鼠体型略胖,但血糖水平与正常对照组均维持在正常水平( $<6.0$  mmol/L),见表 1。

表 1 第 8 周末各组大鼠血糖及体质量情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	体质量(g)	空腹血糖(mmol/L)
正常对照组	10	397.5 $\pm$ 5.8	5.0 $\pm$ 0.5
牙龈炎组	10	436.2 $\pm$ 8.2	5.8 $\pm$ 1.1
糖尿病性牙龈炎组	10	265.6 $\pm$ 7.3*	22.6 $\pm$ 1.3*

\*:  $P < 0.01$ ,与正常对照组相比。

**2.2 牙龈组织 TGF- $\beta_1$ 、IL-6 及 IL-8 含量检测结果** 与健康大鼠相比,牙龈炎组及糖尿病性牙龈炎组大鼠牙龈组织 TGF- $\beta_1$ 、IL-6 及 IL-8 含量均明显升高,并有递增趋势,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示牙龈炎组及糖尿病性牙龈炎组牙龈组织 TGF- $\beta_1$  的升高可能与炎症反应有关,见表 2、图 1。

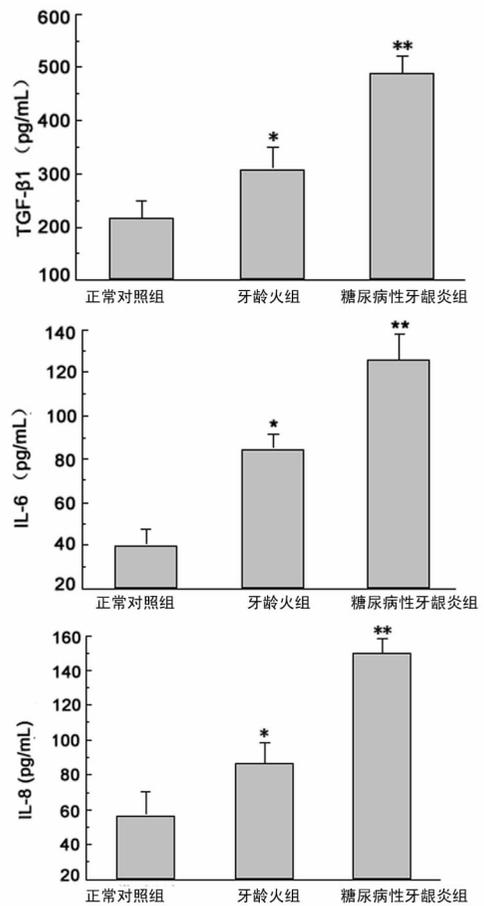
表 2 各组大鼠牙龈组织 TGF- $\beta_1$ 、IL-6 及 IL-8 含量检测结果比较( $\bar{x} \pm s$ ,pg/mL)

组别	TGF- $\beta_1$	IL-6	IL-8
正常对照组	212.23 $\pm$ 50.28	40.09 $\pm$ 9.56	56.80 $\pm$ 12.17
牙龈炎组	321.95 $\pm$ 55.34*	84.30 $\pm$ 8.23*	86.76 $\pm$ 11.86*
糖尿病性牙龈炎组	505.08 $\pm$ 54.55**	126.19 $\pm$ 11.36**	149.65 $\pm$ 9.12**

\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ ,与正常对照组相比。

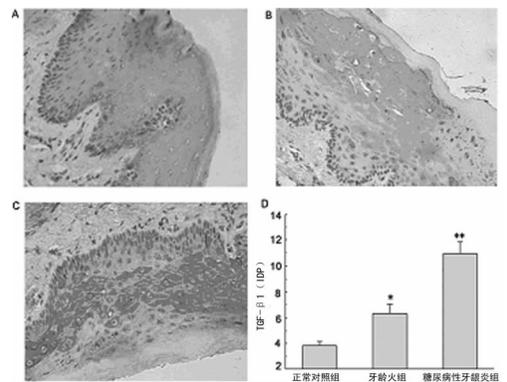
**2.3 免疫组化染色结果** TGF- $\beta_1$  在正常大鼠牙龈组织中呈弱阳性反应,反应呈黄色。牙龈炎组及糖尿病性牙龈炎组 TGF- $\beta_1$  表达较正常对照组明显增强,并有递增趋势,反应为棕

黄色,呈强阳性改变,见图 2。



\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ ,与正常对照组相比。

图 1 各组大鼠牙龈组织中 TGF- $\beta_1$ 、IL-6 及 IL-8 含量检测



A、B、C 分别为正常对照组、牙龈炎组及糖尿病性牙龈炎组;D 为 TGF- $\beta_1$  IDP。\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ ,与正常对照组相比。

图 2 各组大鼠牙龈组织 TGF- $\beta_1$  免疫组化染色及 TGF- $\beta_1$  IDP

## 3 讨论

糖尿病是全球患病率最高的疾病之一,世界卫生组织 1997 年报告 1996 年全球糖尿病患者人数达 1.32 亿,预测到 2010 年将增加至 2.4 亿,2025 年达 2.99 亿,成为世界第 5 位死亡原因<sup>[5]</sup>。目前有学者认为糖尿病与牙周病之间存在双向相关性,即糖尿病可增加牙周病的发病风险,而牙周病亦是糖尿病的易感和促进因素,牙周病的治疗和控制可相应改善糖尿

病的症状,故牙周病被列为糖尿病的第 6 位并发症<sup>[6-7]</sup>。Grant-Theule<sup>[8]</sup>观察了糖尿病患者的牙龈组织,发现牙龈的血管内皮下基底膜由于沉积了免疫球蛋白和补体而增厚,影响了正常的代谢,使组织容易受到细菌及其产物侵袭,并认为微血管形态和功能的改变对导致糖尿病患者发生牙周病有特别重要的作用。微血管的改变使牙周组织局部供血减少,降低组织营养,从而降低牙周组织对损伤的修复能力,这是糖尿病患者易患牙周病的重要原因。糖尿病患者的另一显著特征是骨吸收加强,这一变化影响了牙周组织的正常结构,降低了抵抗力,增加了牙周病的易感性。

TGF- $\beta$  是一组结构相关、功能相似的多功能活性多肽。到目前为止,研究人员在脊椎动物中已发现 5 种 TGF- $\beta$  蛋白,即 TGF- $\beta_{1\sim 5}$ ,而哺乳动物中仅发现 3 种:TGF- $\beta_{1\sim 3}$ ,这 3 种蛋白在分子结构上具有较高的同源性(64%~82%),广泛参与哺乳动物的各种生理和病理过程<sup>[9]</sup>。其生物学功能主要包括:诱导成纤维细胞等间质细胞的增生与分化、促进细胞外基质的形成、加快伤口愈合、抑制包括上皮细胞、内皮细胞及淋巴细胞等的增殖与分化、抑制免疫反应、防止肿瘤的发生和恶变等。TGF- $\beta_1$  是一种多功能的生物活性调节因子,广泛调控细胞增殖与分化、机体的生长和发育、组织修复、各种癌变等生理和病理过程,具有重要的生物学功能和广阔的临床应用前景<sup>[3,10]</sup>。IL-6 是重要的免疫活性物质,其分泌可以受许多因素的影响,在感染、损伤、恶性肿瘤、免疫功能失调时,IL-6 产生增加<sup>[11]</sup>。IL-8 是一种 CXC 型趋化因子,不仅趋化激活中性粒细胞和 T 淋巴细胞,还刺激平滑肌细胞增殖、迁移,是一类重要的促炎性细胞因子<sup>[12]</sup>。

本实验用 STZ 方法复制实验性糖尿病模型,并用钢丝结扎法诱导出牙周炎模型。造模成功后,使用 ELISA 分别对各组大鼠牙龈组织 TGF- $\beta_1$ 、IL-6 及 IL-8 含量进行检测,结果显示,牙龈炎组及糖尿病性牙龈炎组 TGF- $\beta_1$  较正常对照组均明显升高,存在递增趋势,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。趋化因子 IL-6 及 IL-8 作为炎症病变的平行对照,也有明显的升高趋势,说明本实验的牙龈炎症模型建造成功,也提示单纯牙龈炎及糖尿病性牙龈炎牙龈组织 TGF- $\beta_1$  的升高可能与促炎性细胞因子的升高有关。Qi 等<sup>[13]</sup>研究发现在 TGF- $\beta_1$  的作用下,48、72 h 时肾小管上皮细胞分泌 IL-8 均明显升高。一些研究证实,实验性糖尿病大鼠睾丸组织中 TGF- $\beta_1$ 、IL-6 的表达均有明显升高<sup>[14]</sup>。并且,TGF- $\beta_1$  已被证实与其他相关促炎性细胞因子的表达有密切关系,例如,TGF- $\beta_1$  可通过多种途径诱导泌尿生殖道炎症组织中细胞间黏附因子-1 的表达<sup>[15]</sup>。TGF- $\beta_1$ /Smads 信号转导通路是具有多效性的细胞信号转导途径,在成熟个体与自身免疫、炎症、肿瘤等病理状况的发生有密切关系。因此,作者推测 IL-6、IL-8 等促炎性细胞因子表达的升高可能与 TGF- $\beta_1$ /Smads 信号转导通路的激活有关。然而,有研究表明 TGF- $\beta_1$  在一些组织中与组织生长、炎症修复等作用密切相关,例如,在肝脏内由肝非实质细胞合成,促进胶原和基质的形成<sup>[16-17]</sup>,所以作者推测 TGF- $\beta_1$  可能具有在炎症初期促进促炎性细胞因子表达,随着病程的延长促进细胞外基质中胶原蛋白的合成,并逐渐降低炎症反应的双向调节作用<sup>[18-19]</sup>。

本实验还通过免疫组化法检测牙龈炎及糖尿病性牙龈炎大鼠牙龈组织 TGF- $\beta_1$  的表达,结果显示糖尿病性牙龈炎组及牙龈炎组牙龈组织均呈阳性表达,而且随着病程的延长,表达范围扩

大,颗粒颜色加深呈强阳性,与 ELISA 检测结果相吻合。

总之,本研究首次证明了 TGF- $\beta_1$  与糖尿病性牙龈炎大鼠牙龈组织中炎症发生存在密切的联系,但 TGF- $\beta_1$  在整个病变过程中所扮演的角色以及相关病理机制还有待于进一步研究。随着研究的深入,将从细胞水平认识糖尿病患者群的牙周组织疾病的发生,为临床糖尿病性牙周病的防治提供新的思路。

#### 参考文献:

- [1] 何春环,张金良.牙周病与糖尿病的关系[J].北京口腔医学,2004,12(3):175-177.
- [2] Grainger DJ, Percival J, Chiano M, et al. The role of serum TGF-beta isoforms as potential markers of osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 1999, 9(5): 398-404.
- [3] Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Amann K, et al. In vivo TGF beta 3 expression during wound healing in irradiated tissue. An experimental study[J]. Strahlenther Onkol, 2003, 179(6): 410-416.
- [4] 苏军,刘鲁川,毛永利,等. SD 大鼠牙周炎动物模型的建立[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2006, 16(11): 612-615.
- [5] 薛耀明. 糖尿病的诊断与治疗[M]. 北京:人民卫生出版社, 1999: 10.
- [6] Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids[J]. J Periodontol, 2000, 71(8): 1375-1384.
- [7] 王洪鹏,谭学新,张瑞凤,等. 牙周病与糖尿病相关性的临床研究[J]. 中国医科大学学报, 2004, 33(3): 259-260.
- [8] Grant-Theule DA. Periodontal disease, diabetes, and immune response; a review of current concepts[J]. J West Soc Periodontol Periodontal Abstr, 1996, 44(3): 69-77.
- [9] Hart PJ, Deep S, Taylor AB, et al. Crystal structure of the human T betaR2 ectodom-TGF-beta3 complex[J]. Nal Struct Biol, 2002, 9(3): 203-208.
- [10] 吕洛,陈玉林,章庆国. 重组人转化生长因子  $\beta_3$  对成纤维细胞作用的观察[J]. 中华烧伤杂志, 2003, 19(2): 97-99.
- [11] Loret de Mola JR, Flores JP, Baumgardner GP, et al. Elevated interleukin-6 levels in the ovarian hyperstimulation syndrome: ovarian immunohistochemical localization of interleukin-6 signal[J]. Obstet Gynecol, 1996, 87: 581.
- [12] 李天星. 现代临床免疫学检验[M]. 北京:军事医学科学出版社, 2001: 118-164.
- [13] Qi W, Chen X, Polhill TS, et al. TGF-beta1 induces IL-8 and MCP-1 through a connective tissue growth factor-independent pathway[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290(3): F703-709.
- [14] 其其格,张宝林,乌云. 实验性糖尿病大鼠睾丸组织对 TGF- $\beta_1$  和 IL-6 表达的改变[J]. 内蒙古医学杂志, 2007, 39(3): 272-274.
- [15] 张三元. TGF- $\beta$  及 ICAM-1 在泌尿生殖道炎症组织中的表达及二者关联性分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(8): 720-721.

唑盐酸盐( $C_{19}N_2N_3O \cdot HCl$ ),可抑制前列腺素合成,具有较强的抗炎、解热、镇痛、罂粟碱样解痉作用,临床上用于手术后及外伤引起的炎症和疼痛抑制,对炎症部位的组织修复也有促进作用,不良反应少。盐酸苄达明能否用于包括急性高原反应在内的急性高原病的防治目前国内外尚罕见报道。

本研究发现,与安慰剂组比较,应用盐酸苄达明能明显缓解受试者高原缺氧所致头痛和呕吐症状,受试者急性高原反应 GJB 评分显著减低, $SaO_2$  显著增高,表明盐酸苄达明对急性高原病有良好的预防效果,甚至优于传统药物复方红景天与复方党参;盐酸苄达明组受试者高原习服基础生理指标明显优于安慰剂组,各项指标水平与复方红景天组、复方党参组比较,差异无统计学意义,提示盐酸苄达明能有效促进高原习服。

非甾体类抗炎药物常用于急性高原病的对症治疗,能否用于急性高原病的预防目前尚无定论。Kayser 等<sup>[5]</sup>应用随机化临床对照试验显示,低剂量(380 mg/d)阿司匹林类似物巴匹林钙(calcium carbasalate)对急性高山病无明显预防作用。作者认为此与该药物应用剂量偏小有关。小剂量阿司匹林主要用于解热镇痛或预防微血管病变,大剂量使用才显示其抗炎作用,但阿司匹林大剂量应用可能导致蓄积中毒及严重不良反应;而盐酸苄达明的主要药理作用即是抗炎效应,常规剂量即显示其强大的抗炎作用,不良反应小,可有效预防包括急性高原反应在内的急性高原病的发生,且药品普及,价格便宜,使用方便,易于接受,值得推广应用。

非甾体类抗炎药临床常用于镇痛解热等对症治疗<sup>[6-7]</sup>。最大风险是易发生急性胃黏膜病变,导致溃疡乃至出血<sup>[8-10]</sup>。根据药物对 COX-1 与 COX-2 选择性的不同,将非甾体类抗炎药分为以下 4 类:(1)COX-1 特异性,只抑制 COX-1,对 COX-2 没有活性。目前只有小剂量阿司匹林被列入此类。(2)COX 非特异性,即同时抑制 COX-1 和 COX-2 如芬必得、布洛芬、恶丙嗪、萘普生、双氯芬酸钠、高剂量阿司匹林、吲哚美辛、吡罗昔康等。(3)COX-2 选择性,即在抑制 COX-2 的同时并不明显抑制 COX-1,但在较大剂量时也抑制 COX-1。这类药物在体外实验中对抑制重组 COX-2、COX-1 所需浓度上的差异通常达 2~100 倍如美洛昔康、尼美舒利、萘丁美酮、依托度酸等。(4)COX-2 特异性,即只抑制 COX-2,对 COX-1 没有活性。这类药物在体外实验中抑制重组 COX-2、COX-1 所需浓度上的差异一般大于 100 倍如罗非昔布、塞来昔布。盐酸苄达明属第 3 类非甾体类抗炎药,其对与炎症有关的 COX-2 的抑制活性较对 COX-1 的抑制活性强,因而具有较好的抗炎作用和较少的胃肠道和肾脏的不良反应<sup>[11-14]</sup>。对胃肠道疾病患者可予服氢氧化铝凝胶、雷尼替丁、洛赛克等<sup>[15-16]</sup>预防其消化道不良反应。

#### 参考文献:

[1] 张东祥,张延坤,谢印芝,等.复方党参胶囊防治急性高原

病的效果观察[J].解放军预防医学杂志,2005,23(4):271-272.

- [2] 哈振德,朱永安,张西洲,等.红景天复方和乙酰唑胺对在海拔 5 380 米居住 1 年青年睡眠时血氧饱和度的影响[J].西藏医药杂志,2002,23(1):4-5.
- [3] 尹昭云,谢印芝,牛文忠,等.急性高原反应的诊断和处理原则[J].解放军预防医学杂志,1997,15(6):7-9.
- [4] 张西洲,杨海军,哈振德,等.6 种药物对部队进入海拔 5 200 m 急性高原反应预防效果的对比观察[J].西北国防医学杂志,2003,24(5):341-343.
- [5] Kayser B, Hulsebosch R, Bosch F. Low-dose acetylsalicylic acid analog and acetazolamide for prevention of acute mountain sickness[J]. High Alt Med Biol, 2008, 9(1):15-23.
- [6] 王海为,李剑,杨亚军,等.非甾体抗炎药物研究进展[J].动物医学进展,2011,32(1):77-80.
- [7] 许慧君,张兰桐.非甾体抗炎药的研究进展及不良反应[J].河北医科大学学报,2007,28(1):73-75.
- [8] 吴嘉媛,刘晓红.非甾体类抗炎药物相关胃肠道损害及其防治[J].中国实用内科杂志,2008,28(2):141-143.
- [9] 周洪波,李旖旎,李峰.非甾体抗炎药相关性上消化道出血的临床特征及防治[J].中国现代药物应用,2008,2(19):39-41.
- [10] 张文燕,袁耀宗.非甾体抗炎药的胃肠损害及其预防[J].药物不良反应杂志,2008,10(3):190-194.
- [11] Coruzzi G, Venturi N, Spaggiari S. Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: selective COX-2 inhibitors and beyond[J]. Acta Biomed, 2007, 78(2):96-110.
- [12] Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs[J]. CMAJ, 2002, 167:1131-1137.
- [13] 高玉洁.非甾体抗炎药物的临床应用及安全性评价[J].实用药物与临床,2009,(12):2.
- [14] 傅得兴,封宇飞.非甾体类抗炎药的安全性研究[J].中国全科医学,2008,11(1B):136-138.
- [15] 施桂英.非甾体类药物的合理应用[J].临床药物治疗杂志,2006,4(4):12-16.
- [16] 朱安祥,王洁.非甾体类抗炎药的临床新用途[J].中国现代医生,2010,48(22):16-18.

(收稿日期:2011-03-09 修回日期:2011-05-22)

(上接第 2193 页)

- [16] Neuman MG, Benhamou JP, Malkiewicz IM, et al. Kinetics of serum cytokines reflect changes in the severity of chronic hepatitis C presenting minimal fibrosis[J]. J Viral Hepat, 2002, 9(2):134-140.
- [17] Gagliano N, Arosio B, Grizzi F, et al. Reduced collagenolytic activity of matrix metalloproteinases and development of liver fibrosis in the aging rat[J]. Mech Ageing Dev, 2002, 123(4):413-425.

[18] 肖秀丽,王振宜,唐汉钧. TGF- $\beta$ /Smads 信号转导通路创面愈合研究进展[J].中国中西医结合皮肤性病学期杂志,2008,7(3):196-199.

[19] 梁永平,韩淑英,王志路,等.荞麦黄酮复方制剂对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响[J].山东医药,2011,51(8):30-32.

(收稿日期:2011-01-17 修回日期:2011-04-29)