

· 基础研究 ·

银杏叶提取物对大鼠重症急性胰腺炎肾损伤的保护作用及机制研究

何 彩, 王 焯, 邓明明[△], 周正端, 刘 宏, 屈小平

(泸州医学院附属医院消化内科, 四川泸州 646000)

摘要:目的 探讨银杏叶提取物对大鼠重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)肾损伤的保护作用及相关机制。方法 雌性 SD 大鼠 90 只, 随机分为假手术组(N 组), 重症急性胰腺炎模型组(P 组), 银杏叶提取物治疗组(S 组)。P 组和 S 组采用 5% 牛磺胆酸钠逆行胰胆管注射方法复制大鼠重症急性胰腺炎模型, 于 12、24、48 h 时间点对各组大鼠肾脏损伤进行大体形态和光镜下观察, 测定大鼠血清尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(crea, Cr)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin-1, IL-6)的含量, 并检测肾脏组织中的 Toll 样受体 4(TLR4)和核因子 κ B(NF- κ B)蛋白表达。结果 各时间点大鼠肾脏组织病理学评分、血清中 BUN、Cr、TNF- α 和 IL-6 的含量以及肾脏组织中 TLR4 和 NF- κ B 的表达 P 组高于 N 组, S 组低于 P 组。结论 银杏叶提取物对大鼠 SAP 肾损伤有保护作用, 可能抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路中 TLR4 和 NF- κ B 的活化, 从而抑制下游炎症介质的释放来发挥保护作用。

关键词: 胰腺炎; Toll 样受体 4; NF- κ B; 银杏叶提取物

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.29.015

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)29-2952-03

The study on the protective effect and mechanism of ginkgo extract to the kidney injury of rats with SAPHe Cai, Wang Xuan, Deng Mingming[△], Zhou Zhengduan, Liu Hong, Qu Xiaoping

(Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yibin City, Sichuan 644000, China)

Abstract: **Objective** To study the protective effect and the possible mechanism of ginkgo extract on the kidney injury of rats with SAP. **Methods** 90 female Sprague-Dawley rats were randomly divided into sham operation group(N group), severe acute pancreatitis group(P group), extractive of ginkgo treatment group(S group), respectively. 5% sodium taurocholate was retrogradely injected into the pancreatic duct of rats in P and S groups to induce SAP. Rats of every group were respectively and humanely killed at 12 h, 24 h, 48 h to compare the kidney injury in every group for general morphology and light microscopy. Blood was obtained for BUN, Cr, TNF- α and IL-6 level detecting by ELISA, TLR4 and NF- κ B in the kidney tissues were semi-quantified detected by immunohistochemical method. All the results were analysed by Anova with SPSS16.0. **Results** The injury of kidney tissues in P group was obvious, pathological scores were higher than those in N group. So were the concentrations of BUN, Cr, TNF- α and IL-6 and the expressions of TLR4 and NF- κ B in the kidney tissues. All the results in S group were lower than those in P group. **Conclusion** The extraction of ginkgo has satisfactory therapeutic effect on kidney injury of rats with SAP depending on the activation inhibition of TLR4 and NF- κ B.

Key words: pancreatitis; Toll-like receptors; NF- κ B; extractive of ginkgo

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见的危重症之一,随着生活水平的提高和饮食结构的改变,其发病率有所上升,死亡率居高不下。SAP 并发肾脏损伤是 SAP 死亡率高的因素之一。目前有关炎症介质在 SAP 发病机制中的作用逐渐受到关注,但 SAP 肾损伤与炎症介质之间的关系尚未明了,因此本研究拟通过观察 Toll 样受体 4/核因子 κ B(toll-like receptor 4/nuclear factor kappa B, TLR4/NF- κ B)炎症信号转导通路和肾脏功能及组织形态学变化,探讨银杏叶提取物对大鼠 SAP 肾损伤的保护作用及相关机制。

1 材料与方

1.1 实验材料 健康雌性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 90 只, 体质量 200~240 g (购自泸州医学院动物科); 银杏叶提取物 (购自黑龙江省珍宝岛制药有限公司); 牛磺胆酸钠 (购自 Sigma 公司); 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (interleukin-1, IL-6) 的 ELISA 试剂盒 (均购自博士德公司); 兔抗大鼠 TLR4 多克隆抗体 (购自博澳森公司); 小鼠抗大鼠 NF- κ B 多克隆抗体 (购自 Santa Cruz 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组和模型的复制 雌性 SD 大鼠 90 只, 体质量 200~240 g, 随机分为假手术组(N 组), 重症急性胰腺炎模型组(P 组), 银杏叶提取物治疗组(S 组), 每组 30 只。P 组和 S 组采用 5% 牛磺胆酸钠逆行胰胆管注射方法复制大鼠重症急性胰腺炎模型, N 组开腹后翻动肠壁即关腹。术后禁食, 清醒后自由进水。S 组大鼠在术后 10 min 给予银杏叶提取物 (6.25 mg/kg) 尾静脉注射; P 组大鼠采用同样方法给予等量的生理盐水。于 12、24、48 h 时间点每组分别处死 10 只, 光镜下 P 组和 S 组各时间点均选择 6 只造模成功的大鼠进入检测, 以光镜下胰腺组织坏死、出血为造模成功。

1.2.2 肾脏组织形态学观察和病理学评分 常规 HE 染色并观察, 以改良的 Rabb 等^[1] 和 Solez 等^[2] 法, 对肾脏损伤进行评分。

1.2.3 尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)和肌酐(crea, Cr)的测定 用全自动生化分析仪检测。

1.2.4 TNF- α 和 IL-6 的测定 大鼠血清 TNF- α 和 IL-6 的测

定均使用 ELISA 法,按试剂盒说明书进行操作。

1.2.5 肾脏组织中的 TLR4 和 NF-κB 的表达 均采用肾脏石蜡组织块行免疫组织化学法(SABC 法)测定。

1.3 统计学处理 各组数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,结果用 SPSS 16.0 统计软件分析。多样本均数比较采用方差分析,检验水准 $\alpha=0.05, P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肾脏组织形态学观察和病理学评分 常规 HE 染色光镜下 N 组各时间点大鼠肾脏组织未见异常。随时间延长, P 组肾小球淤血,肾小管上皮细胞肿胀,间质水肿及炎细胞浸润逐渐加重。S 组和 P 组相比,12 h 时间点大鼠肾脏组织改变无明显差异;24 h 和 48 h 时间点有所减轻。肾脏组织病理学评分示:各时间点 P 组较 N 组明显增高($P<0.05$),S 组与 P 组比较,评分降低,但 12 h 时间点差异不具有统计学意义($P>0.05$),24 h 和 48 h 时间点比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 血清 BUN 和 Cr 的变化 BUN 和 Cr 在 P 组和 S 组大鼠血中的浓度呈逐渐增高趋势。其中 12 h 时间点比较, P 组高于 N 组($P<0.05$),S 组与 P 组无明显差异($P>0.05$);24 h 和 48 h 时间点比较, P 组均高于 N 组($P<0.05$),S 组均低于

P 组($P<0.05$),见表 2。

2.3 血清 TNF-α 和 IL-6 的变化 造模后大鼠血清 TNF-α 和 IL-6 随着时间的延长而逐渐升高。P 组各时间点 TNF-α 和 IL-6 的浓度较 N 组均明显增高($P<0.05$),S 组的浓度较 P 组均明显降低($P<0.05$),见表 3。

表 1 各组大鼠肾脏组织病理学评分的变化($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	12 h			24 h			48 h		
	12 h	24 h	48 h	12 h	24 h	48 h	12 h	24 h	48 h
N 组	0.67±0.52	0.83±0.41	1.00±0.63						
P 组	5.17±0.75*	9.50±1.05*	12.00±0.89*						
S 组	4.67±0.82●	7.83±0.75▲	9.33±0.82▲						

*: $P<0.05$,与 N 组比较;▲: $P<0.05$,●: $P>0.05$,与 P 组比较。

2.4 肾脏组织中 TLR4 和 NF-κB 的蛋白表达变化 免疫组织化学实验结果显示肾脏组织中 TLR4 和 NF-κB 蛋白阳性表达呈棕黄色,主要定位于肾小管上皮细胞胞浆内,N 组几乎无表达,在 P 组和 S 组随时间延长阳性产物的密度和染色深度增强。其中各时间点 P 组 TLR4 和 NF-κB 蛋白阳性表达高于 N 组($P<0.05$),S 组的表达有所降低,低于 P 组($P<0.05$),见封 3 图 1、2,封 4 图 3~6,表 4。

表 2 各组大鼠血清 BUN 和 Cr 的变化($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	BUN(mmol/L)			Cr(μmol/L)		
	12 h	24 h	48 h	12 h	24 h	48 h
N 组	6.54±0.71	6.58±0.48	6.95±0.89	35.30±4.77	36.72±6.55	37.32±6.17
P 组	8.76±0.77*	15.05±2.07*	23.04±6.30*	69.27±5.29*	103.60±11.22*	182.08±24.35*
S 组	8.32±0.64●	11.04±1.57▲	16.15±1.41▲	64.67±3.46●	77.12±9.57▲	136.12±11.82▲

*: $P<0.05$,与 N 组比较;▲: $P<0.05$,●: $P>0.05$,与 P 组比较。

表 3 各组大鼠血清 TNF-α 和 IL-6 的变化($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	TNF-α(pg/mL)			IL-6(pg/mL)		
	12 h	24 h	48 h	12 h	24 h	48 h
N 组	21.25±2.75	22.30±4.00	24.22±3.80	44.91±4.14	46.49±5.17	47.90±5.34
P 组	52.91±6.55*	82.63±6.15*	103.65±9.96*	103.76±10.25*	140.39±11.28*	164.24±10.88*
S 组	40.50±6.61▲	66.70±4.69▲	89.46±6.20▲	77.31±8.69▲	119.49±9.66▲	138.26±12.51▲

*: $P<0.05$,与 N 组比较;▲: $P<0.05$,与 P 组比较。

表 4 各组大鼠肾脏组织 TLR4 和 NF-κB 的积分密度(IOD)平均值的变化($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	TLR4			NF-κB		
	12 h	24 h	48 h	12 h	24 h	48 h
N 组	7.21±0.92	7.44±0.69	7.59±1.08	7.65±0.89	7.76±0.65	7.91±0.87
P 组	24.56±3.68*	38.84±4.10*	54.35±5.34*	28.76±5.15*	42.71±5.35*	53.05±5.07*
S 组	18.42±3.25▲	29.20±4.76▲	40.50±5.41▲	22.51±3.35▲	34.20±5.39▲	43.79±4.74▲

*: $P<0.05$,与 N 组比较;▲: $P<0.05$,与 P 组比较。

3 讨 论

TLR4 是 TLRs 家族中介导内毒素/脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)应答的最重要受体,作为机体炎性反应链的启动蛋白,它通过对病原相关分子模式中的特有抗原成分进行信号识别、转导,而 LPS 作为 TLR4 最重要的配体,与 TLR4/NF-κB 信号转导通路关系密不可分。其信号转导通路主要包括髓

样分化因子 88(myeloid differentiation factor, MyD88)依赖和 MyD88 非依赖通路,NF-κB 是通路中的一个至关重要的点。其中最重要的 MyD88 依赖的信号转导通路主要介导 NF-κB 的活化和炎症细胞因子 TNF-α 和 IL-6 等的产生^[3-8]。正常情况下,TLR4 在肾脏组织的表达很弱,病理状态下,表达增强^[9-10]。在本实验中,P 组大鼠肾脏组织的 TLR4、NF-κB 蛋白

表达都较 N 组明显上调, P 组大鼠血清 BUN、Cr、TNF- α 、IL-6 较 N 组增高, 肾脏组织病理学评分也高于 N 组, 表明 SAP 肾损伤与 TLR4、NF- κ B 的异常表达相关。其机制可能是由于 SAP 早期的肠源性细菌移位, 肠道感染中的细菌多以革兰阴性菌为主, 其细胞壁中的 LPS 与肾脏组织中的 TLR4 结合, TLR4 表达增强, 引发一系列的胞内信号转导, 使得 TLR4/NF- κ B 信号转导通路被激活, 其下游炎症介质 TNF- α 、IL-6 等释放而损伤肾脏组织, 致使肾功能受损。实验表明, TLR4 可能在 SAP 肾损伤中起着重要的作用, 担当着炎症反应途径的“阀门”。

有学者对大承气汤治疗 SAP 大鼠的实验研究表明其可能通过减少致炎因子或增加抑炎因子来影响 SAP 的炎症反应^[11]。目前对药用植物银杏之银杏叶提取物用于治疗 SAP 研究较少, 银杏叶提取物在我国取材方便, 应用广泛, 不良反应少。银杏叶提取物的主要成分包括银杏叶黄酮苷、银杏叶内酯和银杏新内酯等。现代药理研究表明, 银杏叶提取物具有抗氧化、清除自由基、改善微循环、提高神经可塑性等作用^[12-13]。银杏叶提取物中含有的银杏内酯被认为是 PAF 受体的特异性拮抗剂, 可降低血液黏滞度, 抑制血小板功能, 改善微循环^[14]。有学者研究银杏叶提取物对早期糖尿病患者氧化应激的影响, 发现经银杏叶提取物治疗后的糖尿病患者血清丙二醛下降, 超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶升高, 提示银杏叶提取物可能通过抑制氧化应激反应, 对早期糖尿病肾病患者起到肾脏保护作用^[15]。杨珍^[16]通过对生长抑素联合银杏叶提取物注射液治疗急性胰腺炎的临床研究提示, 舒血宁可改善胰腺血液循环, 增加器官血液灌流, 改善缺血, 预防血栓形成, 防治胰腺缺血、坏死, 减少胰源性物质损伤肾脏。本实验显示, 与 P 组大鼠比较, 经银杏叶提取物治疗的 S 组大鼠其肾损伤无论在大体形态上, 还是肾组织病理评分方面, 程度都明显减轻, 血清中 BUN 和 Cr 浓度也低于 P 组, 表明银杏叶提取物对大鼠 SAP 肾损伤具有保护作用。而银杏叶提取物是否能抑制 TLR4/NF- κ B 信号转导通路, 减少炎症介质的产生是实验研究的重点之一。

实验中银杏叶提取物治疗后的 S 组与 P 组相比, 大鼠肾脏组织的 TLR4、NF- κ B 蛋白表达降低, 血清中 TNF- α 、IL-6 不同程度的降低, 说明银杏叶提取物能调节机体的免疫应答, 达到保护机体的作用。推测其机制: 银杏叶提取物可能减少了 LPS 与脂多糖结合蛋白 (lipopolysaccharide binding protein, LBP) 及 CD14 形成复合物, 复合物与 TLR4 的结合减少, 从源头抑制了 TLR4/NF- κ B 信号转导通路中 TLR4 的活化, 也可能抑制 TLR4/NF- κ B 信号转导通路中的 TLR4 和 NF- κ B 两个关键因子的活化, 阻断了 TLR4/NF- κ B 信号转导通路中下游炎症介质释放, 从而减轻了炎症介质对组织的损伤, 最终发挥对 SAP 肾损伤的保护作用^[17-19]。

目前国内外报道银杏叶提取物用于治疗 SAP 肾损伤的研究很少, 对银杏叶提取物是否可抑制 TLR4/NF- κ B 信号转导通路的研究未见相关报道。本实验中, 大鼠 SAP 肾损伤时, 应用银杏叶提取物治疗后, 肾脏组织中的 TLR4 和 NF- κ B 蛋白表达减弱, 从而减少了炎症介质 TNF- α 、IL-6 等的释放, TNF- α 和 IL-6 释放减少, 也可能反向减低了 NF- κ B 的活化^[20], 并且随着炎症介质的减少和微循环的改善, 肠源性细菌移位和内毒素血症得到缓解, LPS 与 TLR4 的结合受到抑制, “环式”炎症网络得到有效控制, 达到治疗 SAP 肾损伤的作用^[21]。说明银

杏叶提取物有较好的临床应用前景, 可能为临床急性胰腺炎肾损伤的治疗提供新的途径。

参考文献:

- [1] Rabb H, Nbandiola CC, Saba SR, et al. Antibodies to ICAM-1 protect kidneys in severe ischemic reperfusion injury[J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 1995, 211(1): 67-73.
- [2] Solez K, Nlaroger LM, Sraer JD, et al. The morphology of acute tubular necrosis in man; analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the glycerol model[J]. *Nbdicine*, 1979, 58(5): 362-376.
- [3] Barton GM, Medzhitov R. Toll-like receptor signaling pathways[J]. *Science*, 2003, 300(5625): 1524-1525.
- [4] Gutierrez J, St Laurent G 3rd, Urcuqui-Inchima S. Propagation of kinetic uncertainties through a canonical topology of the TLR4 signaling network in different regions of biochemical reaction space[J]. *Theor Biol Med Model*, 2010, 7: 7.
- [5] Sandor F, Buc M. Toll-like receptors. II. Distribution and pathways involved in TLR signaling[J]. *Folid Biol (Praha)*, 2005, 51(6): 188-197.
- [6] MacLeod H, Wetzler LM. T cell activation by TLRs: a role for TLRs in the adaptive immune response[J]. *Sci STKE*, 2007, 2007(402): pe48.
- [7] Sun L, Deng L, Ea CK, et al. The TRAF6 ubiquitin ligase and TAK1 kinase mediate IKK activation by BCL10 and MAL T1 in T lymphocytes[J]. *Mol Cell*, 2004, 14(3): 289-301.
- [8] Palsson-McDermott EM, O'Neill LA. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4[J]. *Immunology*, 2004, 113(2): 153-162.
- [9] Anders HJ, Banas B, Schlondorff D. Signaling danger: toll-like receptors and their potential roles in kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(4): 854-867.
- [10] Wolfs TG, Buurman WA, van Schadewijk A, et al. In vivo expression of Toll-like receptor 2 and 4 by renal epithelial cells: IFN-gamma and TNF-alpha mediated up-regulation during inflammation[J]. *J Immunol*, 2002, 168(3): 1286-1293.
- [11] 唐晋, 宋孟龙, 程飞, 等. 大承气汤治疗重症急性胰腺炎大鼠的实验研究[J]. *重庆医学*, 2010, 39(9): 1051-1055.
- [12] 付庆林, 张志远, 张新中. 银杏叶提取物的药理作用与临床应用[J]. *山东医药*, 2009, 49(41): 115-116.
- [13] 王保中, 石越, 董鹏飞, 等. 舒血宁注射液的毒理学研究[J]. *航空航天医药*, 2004, 15(4): 211-212.
- [14] 韩书芝, 平芬, 李贤. 银杏叶提取物对肺源性心脏病患者血小板功能的干预作用[J]. *河北医药*, 2007, 29(1): 49-51.
- [15] 毛春谱, 李小毅, 张红梅, 等. 银杏叶提取物对早期糖尿病肾病患者氧化应激的影响[J]. *山东医药*, 2009, 49(37): 13-15.
- [16] 杨珍. 生长抑素联合银杏叶提取物注射液治疗急性胰腺炎的临床研究[J]. *宁夏医学杂志*, 2009, (下转第 2958 页)

紧张素 II 1 型受体 (AT1a)mRNA 水平^[18]。因此它们确有降压及保护靶器官的作用。Edwards 等^[19]研究表明 Que 治疗高血压具有可靠的安全性和良好的应用前景。常彬宾等^[20]采用 Meta 分析,系统评价了 TFH 治疗原发性高血压的有效性、安全性和成本效果,表明 TFH 能有效降低收缩压和舒张压,对心脏和肾脏有保护作用,不良反应较少,而且经济学效果较好。

综上所述,TFH 及其单体有确切的降压效果,长期服用可以改善高血压大鼠血管内皮舒张功能,降低血管对缩血管物质的敏感性,其机制与保护血管内皮、刺激内皮源性 NO 增加,以及抑制血管紧张素转换酶有关。TFH 的舒血管作用与卡托普利等效,两药联用具有协同作用,能更理想的控制血压。

参考文献:

- [1] 刘慧芳,刘应才. 醋柳黄酮的心血管保护作用[J]. 医学综述,2007,13(7):546-548.
- [2] Chan EC, Pannangpetch P, Woodman OL. Relaxation to flavones in rat isolated thoracic aorta: mechanism of action and structure-activity relationships [J]. Cardiovasc Pharmacol, 2000, 35(2):326-333.
- [3] Lodi F, Jimenez R, Moreno L, et al. Glucuronidated and sulfated metabolites of the flavonoid quercetin prevent endothelial dysfunction but lack direct vasorelaxant effects in rat aorta[J]. Atherosclerosis, 2009, 204(1):34-39.
- [4] Sánchez M, Galisteo M, Vera R, et al. Quercetin downregulates NADPH oxidase, increases eNOS activity and prevents endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats[J]. Hypertens, 2006, 24(2):259-261.
- [5] Sánchez M, Lodi F, Vera R, et al. Quercetin and Isorhamnetin Prevent Endothelial Dysfunction, Superoxide Production, and Overexpression of p47 phox Induced by Angiotensin II in Rat Aorta[J]. Nutr, 2007, 137(4):910-915.
- [6] Choi YJ, Jeong YJ, Lee YJ, et al. Epigallocatechin gallate and quercetin enhance survival signaling in response to oxidant induced human endothelial apoptosis[J]. J Nutr, 2005, 135(4):707-713.
- [7] Bao M, Lou Y. Isorhamnetin prevent endothelial cell injuries from oxidized LDL via activation of p38MAPK[J]. Eur J Pharmacol, 2006, 547(1/3):22-30.
- [8] 鲍美华,肖艳,冷一平,等. 异鼠李素对氧化型低密度脂蛋白所致内皮细胞凋亡的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,

2010,18(6):445-448.

- [9] Roghani M, Baluchnejadmojarad T, Vaez-Mahdavi MR, et al. Mechanisms underlying quercetin-induced vasorelaxation in aorta of subchronic diabetic rats; an in vitro study [J]. Vascul Pharmacol, 2004, 42(1):31-35.
- [10] Ajay M, Achike FI, Mustafa AM, et al. Direct effects of quercetin on impaired reactivity of spontaneously hypertensive rat aortae; comparative study with ascorbic acid [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2006, 33(4):345-350.
- [11] 廖晓阳,章茂顺,王伟文,等. 醋柳黄酮对原发性高血压患者一氧化氮、内皮素的影响[J]. 华西医学, 2005, 20(2):247-248.
- [12] 刘慧芳,刘应才,郭长磊,等. 醋柳黄酮对大鼠离体主动脉环的舒张作用及机制研究[J]. 泸州医学院学报, 2007, 30(3):169-171.
- [13] 刘慧芳,欧阳迎春,刘应才,等. 槲皮素对高血压大鼠主动脉环的舒张作用及机制[J]. 四川医学, 2008, 29(11):1457-1459.
- [14] Rynn JW. A Simple radioassay for angiotensin converting enzyme[J]. Biochem J, 1977, 167(2):501-502.
- [15] 朱福,章茂顺. 醋柳黄酮及其单体对血管紧张素转换酶抑制作用量效关系的研究[J]. 上海医学, 1999, 22(7):427-429.
- [16] 朱福,章茂顺,王家良,等. 醋柳总黄酮对兔血管紧张素转换酶的抑制作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2000, 9(2):95-98.
- [17] Pang X, Zhao J, Zhang W, et al. Antihypertensive effect of total flavones extracted from seed residues of Hippophae rhamnoides L in sucrose-fed rats[J]. J Ethnopharmacol, 2008, 117(2):325-331.
- [18] Mackraj I, Govender T, Ramesar S. The antihypertensive effects of quercetin in a salt-sensitive model of hypertension[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2008, 51(3):239-245.
- [19] Edwards RI, Lyon T, Litwin SE, et al. Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects[J]. J Nutr, 2007, 137(11):2405-2411.
- [20] 常彬宾,王峰,许婷媛,等. 醋柳黄酮治疗原发性高血压的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(11):1207-1213.

(收稿日期:2011-04-09 修回日期:2011-05-22)

(上接第 2954 页)

31(1):65-66.

- [17] 郭继东. 银杏叶提取物对局灶性脑缺血大鼠脑组织炎症信号 TLR4 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(20):2629-2631.
- [18] 周燕红,于皆平. 银杏叶提取物对大鼠实验性结肠炎 NF- κ B 和 ICAM-1 表达的影响[J]. 广东医学, 2007, 28(6):889-891.
- [19] 王思荣,吴晓琴,吴文峰,等. 银杏叶提取物对急性呼吸窘迫综合征患者的炎症影响及治疗作用研究[J]. 广东医

学, 2009, 30(9):1295-1297.

- [20] Magder S, Neculcea J, Neculcea V, et al. Lipopolysaccharide and TNF-alpha produce very similar changes in gene expression in human endothelial cells[J]. J Vasc Res, 2006, 43(5):447-461.
- [21] Sha H, Ma Q, Jha RK. Trypsin is the culprit of organ injury with severe acute pancreatitis[J]. Med Hypotheses, 2009, 72(2):180-182.

(收稿日期:2011-04-09 修回日期:2011-05-19)