

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2005)05-0450-04

## 罗红霉素对 LPS 诱导的肺泡巨噬细胞 NF- $\kappa$ B 活化及对 TNF- $\alpha$ 、IL-10 释放的影响

王晓斌, 贾斌, 赵澎涛, 董明清, 张莉莉, 刘毅, 林树新, 李志超

(第四军医大学基础部病理生理学教研室 陕西 西安 710033)

### Effect of roxithromycin on activity of NF- $\kappa$ B and expression of TNF- $\alpha$ and IL-10 in pulmonary alveolar macrophage

WANG Xiao-Bin, JIA Bin, ZHAO Peng-Tao, DONG Ming-Qing, ZHANG Li-Li, LIU Yi, LIN Shu-Xin, LI Zhi-Chao

Department of Pathophysiology, School of Basic Medicine, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, China

**【Abstract】** AIM: To evaluate the effects of roxithromycin on the activation of nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) and the expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and Interleukin-10 (IL-10) in pulmonary alveolar macrophages (PAM) induced by lipopolysaccharide (LPS). METHODS: PAM were collected from bronchoalveolar lavage fluid and cultured, and then they were divided into 3 groups: normal control group, model group (LPS 10 mg/L) and roxithromycin treatment group (roxithromycin 20 mg/L and LPS 10 mg/L). The activity of NF- $\kappa$ B and the concentration of TNF- $\alpha$  and IL-10 in the supernatant were measured by electrophoretic mobility shift assay (EMSA) and radioimmunoassay (RIA) respectively. RESULTS: The activity of NF- $\kappa$ B in model group was higher than that in normal group. After roxithromycin treatment, the NF- $\kappa$ B activity was higher than that in normal control group ( $P < 0.05$ ), but lower than that in model group ( $P < 0.05$ ). The concentration of TNF- $\alpha$  in model group after exposure to LPS was higher than that in normal group. Compared with that in model group, TNF- $\alpha$  in roxithromycin treatment group decreased significantly ( $P < 0.05$ ). The correlation between the activity of NF- $\kappa$ B and the concentration of TNF- $\alpha$  was significant ( $r = 0.684$ ,  $P < 0.01$ ). In model group, the concentration of IL-10 augmented compared with that in normal group ( $P < 0.05$ ) and

there was no effect on expression of IL-10 after roxithromycin treatment ( $P > 0.05$ ). The ratio of TNF- $\alpha$  and IL-10 in normal group and roxithromycin treatment group remained constant, while the ratio in model group changed with the culture prolongation. CONCLUSION: Based on these results, we conclude that when PAM is stimulated by LPS, NF- $\kappa$ B in the PAM will be activated, which can lead to transcription and expression of many inflammatory cytokine such as TNF- $\alpha$  and anti-inflammatory cytokine such as IL-10. The equilibrium of inflammation and anti-inflammation will be broken. Roxithromycin can regulate the ratio of TNF- $\alpha$  and IL-10 and decrease the concentration of TNF- $\alpha$  by inhibiting the activation of NF- $\kappa$ B to protect the lung from LPS-induced injury.

**【Keywords】** pulmonary alveolar macrophages; nuclear factor- $\kappa$ B; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; interleukin-10; roxithromycin

**【摘要】**目的 探讨罗红霉素(RM)对内毒素(LPS)诱导下肺泡巨噬细胞(PAM)核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)活化及对肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和IL-10表达的调节作用。方法 收集大鼠支气管肺泡灌洗液中PAM进行培养,分为正常对照组、模型组和RM治疗组。用凝胶电泳迁移率改变分析(EMSA)法和放射免疫法分别测定各组核提取物中NF- $\kappa$ B活性和细胞培养上清中TNF- $\alpha$ 、IL-10含量。结果 模型组NF- $\kappa$ B活性明显高于正常对照组,用RM干预后NF- $\kappa$ B活性高于正常对照组( $P < 0.05$ ),但比模型组低( $P < 0.05$ )。LPS刺激1~4 h内TNF- $\alpha$ 含量高于正常对照组,RM(20 mg/L)能够抑制培养上清液中TNF- $\alpha$ 的升高( $P < 0.05$ )。NF- $\kappa$ B活性与TNF- $\alpha$ 浓度有相关性( $r = 0.684$ ,  $P < 0.01$ )。LPS刺激在观察早期IL-10高于正常对照组( $P < 0.05$ ),使用RM干预后IL-10无明显变化( $P > 0.05$ )。正常对照组与治疗组TNF- $\alpha$ /IL-10比值在观察期间无明显上升和下降,模型组TNF- $\alpha$ /IL-10比值变化明显。结论:RM可能通过PAM NF- $\kappa$ B活化的抑制,减少了TNF- $\alpha$ 的释放,调节TNF- $\alpha$ /IL-10的比例,对LPS诱导的急性肺损伤模型有保护作用。

**【关键词】**肺泡巨噬细胞;核因子- $\kappa$ B;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;白细胞介素-10;罗红霉素

**【中图分类号】** R363.21 **【文献标识码】** A

收稿日期 2004-10-25; 修回日期 2004-11-30

通讯作者 李志超. Tel. (029) 83374548 Email. lizhic@fmmu.edu.cn

作者简介 王晓斌(1976-)男(汉族),甘肃省天水市人。博士生(导师林树新)。Tel. (029) 83374551 Email. wangxb76@fmmu.edu.cn

## 0 引言

内毒素(LPS)诱导的急性肺损伤炎症早期,肺泡腔的炎性细胞以巨噬细胞为主。肺泡巨噬细胞(PAM)释放TNF- $\alpha$ 等前炎症介质,引发失控性炎症反应,同时也释放以IL-10等为主的炎症抑制因子,对炎症反应起调节作用<sup>[1]</sup>。如果机体前炎症细胞因子大量释放,超过抗炎症因子调节能力,必然打破前炎症因子与抗炎症因子平衡,对机体造成炎性损伤。TNF- $\alpha$ 、IL-10等前炎症和抗炎因子通过NF- $\kappa$ B的活化调节炎症反应<sup>[2]</sup>。罗红霉素(roxithromycin, RM)是新型大环内酯类抗生素,不仅有抗菌作用,也有调节细胞因子、抑制无菌性炎症的作用<sup>[3]</sup>。RM对急性肺损伤发病过程中的炎症是否有作用?我们旨在探讨RM对PAM的NF- $\kappa$ B活化及PAM合成分泌炎症细胞因子的影响及其机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 健康SD大鼠40只,体质量(250 $\pm$ 30)g,雌雄不限,由第四军医大学实验动物中心提供。大肠杆菌脂多糖(LPS)为美国Sigma公司产品;RM(法国Roussel-Velaf公司);TNF- $\alpha$ 放射免疫试剂盒和IL-10放射免疫试剂盒(解放军总医院科技开发中心放射所);DNA聚合酶I klenow大片段(华美公司产品); $\gamma$ -<sup>32</sup>P d-ATP(亚辉公司产品)。

**1.2 方法** 大鼠乌拉坦腹腔注射麻醉后,生理盐水灌洗肺并收集肺泡灌洗液,将灌洗液离心,沉淀细胞并悬浮于含100 mL/L小牛血清的RPMI 1640培养基中,置于37 $^{\circ}$ C、50 mL/L CO<sub>2</sub> 孵箱培养2 h,收集贴壁PAM。用瑞氏染色证实为巨噬细胞,纯度 $\geq$ 90%;萘酚蓝染色鉴定细胞活率 $\geq$ 95%。将PAM接种于24孔培养板,每孔细胞数为1 $\times$ 10<sup>6</sup>。将细胞分为①正常对照组(N):PAM中加无菌生理盐水;②模型组(M) LPS 10 mg/L刺激PAM;③RM低剂量组(R1):给予2 mg/L RM和LPS 10 mg/L同时刺激PAM;④RM中剂量组(R2) PAM中加入LPS 10 mg/L和RM 20 mg/L同时刺激PAM;⑤RM高剂量组(R3):给予RM 200 mg/L和LPS 10 mg/L同时刺激PAM。分别于刺激前(0 h)、刺激后(1、2、3、4 h)留取细胞及细胞培养上清,每个时点和实验组取4个复孔。

**1.2.1 NF- $\kappa$ B活性检测** 参照文献[4]方法制备PAM细胞核提取物,Bradford法测定蛋白浓度,含 $\kappa$ B序列(5'-AGCTTCAGAGGGGACTTTCCGAGAGG-3', 3'-AGTCTCCCCTGAAAGGCTCTCCAGCT-5')的两条寡核苷酸单链由TaKaRa公司合成,退火后结合成双链探针,在DNA聚合酶I klenow大片段催化下,

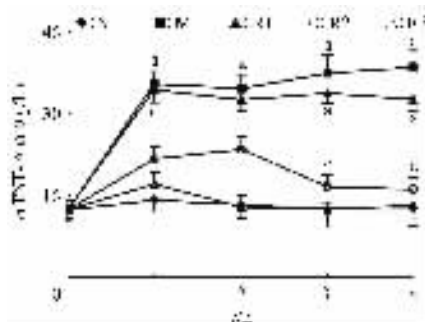
用 $\gamma$ -<sup>32</sup>P d-ATP标记探针3'端,纯化后用凝胶电泳迁移率改变分析(EMSA)法测定NF- $\kappa$ B的活性。

**1.2.2 培养上清中TNF- $\alpha$ 、IL-10含量测定** 用放射免疫法(RIA)并参照TNF- $\alpha$ 、IL-10试剂盒说明进行TNF- $\alpha$ 、IL-10含量测定。将不同时间点的TNF- $\alpha$ 与IL-10比值作为一个参数,观测其变化趋势。

统计学处理:实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用SPSS统计软件进行分析,方差齐时用方差分析(组间两两比较采用SNK-q检验),方差不齐时用秩和检验。

## 2 结果

**2.1 PAM培养上清液中的TNF- $\alpha$ 含量** LPS刺激后1~4 h内TNF- $\alpha$ 含量比正常组有明显上升,尤其在刺激后1 h达高峰( $P < 0.05$ )。与模型组相比,R1组PAM细胞培养上清液中的TNF- $\alpha$ 无明显差异( $P > 0.05$ ),但仍明显高于正常组,R2组PAM细胞培养上清液中TNF- $\alpha$  1 h时下降[(21.7 $\pm$ 2.1) $\mu$ g/L vs (35.5 $\pm$ 2.2) $\mu$ g/L,  $P < 0.05$ ] 2 h时与模型组无明显差异,而3、4 h时TNF- $\alpha$ 水平与模型组相比浓度显著降低(Fig 1)。



\* $P < 0.05$  vs N; ° $P < 0.05$  vs M. N: normal; M: model; R1: low dose roxithromycin (2 mg/L); R2: middle dose roxithromycin (20 mg/L); R3: high dose roxithromycin (200 mg/L).

Fig 1 Concentration of TNF- $\alpha$  in the supernatant of the pulmonary alveolar macrophages (PAM) ( $n = 8, \bar{x} \pm s$ )

图1 PAM细胞培养上清液中TNF- $\alpha$ 的浓度

**2.2 PAM培养上清液中的IL-10含量** LPS刺激PAM 1、2、3和4 h后上清液中的IL-10含量明显高于正常组( $P < 0.05$ )。R1组IL-10在1、2、3和4 h时与模型组无明显差异,但高于正常组( $P < 0.05$ )。R2组与正常组相比,IL-10在1、2 h明显高于正常组,3、4 h与正常组无明显差异。R3组与正常相比,IL-10在1、2和3 h明显高于正常组( $P < 0.05$ ) 4 h时R3组与正常组无明显差别(Tab 1)。

**2.3 PAM NF- $\kappa$ B活性变化** LPS作用后1~4 h内NF- $\kappa$ B活性均明显高于对照组,尤其在1 h达高峰,平

均值从  $(8.7 \pm 0.4)$  升至  $(36.9 \pm 0.9)$ ,  $P < 0.05$ ), NF- $\kappa$ B 在 2、3 和 4 h 持续保持高水平,明显高于正常组 ( $P < 0.01$ , Tab 2).

表 1 PAM 培养上清液中 IL-10 含量

Tab 1 Concentration of IL-10 in the supernatant of the culture ( $\mu\text{g/L}$ ,  $n=8$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

Group	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h
N	$3.85 \pm 0.13$	$4.15 \pm 0.28$	$3.79 \pm 0.79$	$3.83 \pm 0.37$	$3.68 \pm 0.52$
M	$4.28 \pm 0.62$	$9.58 \pm 0.96^a$	$6.35 \pm 0.82^a$	$5.07 \pm 0.43$	$6.32 \pm 0.46^a$
R1	$4.94 \pm 0.89$	$8.63 \pm 0.15^a$	$6.77 \pm 0.92^a$	$6.33 \pm 0.62^a$	$6.95 \pm 0.29$
R2	$3.45 \pm 0.58$	$7.88 \pm 0.75^c$	$6.84 \pm 0.47^c$	$5.40 \pm 0.56$	$5.23 \pm 0.43$
R3	$4.80 \pm 0.69$	$9.62 \pm 0.73^a$	$7.26 \pm 0.44^a$	$6.22 \pm 0.81^a$	$5.53 \pm 0.93$

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs N; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs M. N: normal; M: model; R1: low dose roxithromycin (2 mg/L); R2: middle dose roxithromycin (20 mg/L); R3: high dose roxithromycin (200 mg/L).

表 2 各组 PAM 核中 NF- $\kappa$ B 活性变化

Tab 2 Changes of NF- $\kappa$ B activity in different groups ( $n=8$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

Group	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h
N	$9.2 \pm 0.3$	$9.4 \pm 0.8$	$8.8 \pm 0.2$	$6.8 \pm 0.5$	$7.1 \pm 0.7$
M	$8.7 \pm 0.4$	$36.9 \pm 0.9^b$	$34.8 \pm 0.5^b$	$32.6 \pm 0.8^b$	$31.2 \pm 1.3^b$
R1	$9.5 \pm 1.2$	$39.4 \pm 0.8^b$	$32.2 \pm 0.6^b$	$27.4 \pm 0.7^b$	$26.8 \pm 2.0^a$
R2	$7.9 \pm 0.9$	$27.2 \pm 1.3^c$	$26.3 \pm 1.8^c$	$18.5 \pm 1.1^d$	$18.6 \pm 1.5^d$
R3	$8.9 \pm 0.7$	$18.4 \pm 2.8^c$	$11.4 \pm 1.6$	$9.5 \pm 2.2$	$10.2 \pm 0.6^d$

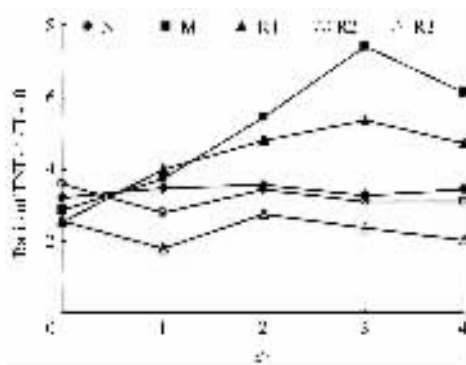
<sup>a</sup> $P < 0.01$ ; <sup>b</sup> $P < 0.05$  vs N; <sup>c</sup> $P < 0.01$ ; <sup>d</sup> $P < 0.05$  vs M. N: normal; M: model; R1: low dose roxithromycin (2 mg/L); R2: middle dose roxithromycin (20 mg/L); R3: high dose roxithromycin (200 mg/L).

**2.4 PAM 上清液中 TNF- $\alpha$ , IL-10 与 NF- $\kappa$ B 活性的相关性** 将不同时间的 PAM 细胞 NF- $\kappa$ B 相对活性与相对应的 PAM 上清液中的 TNF- $\alpha$  作相关分析,经 SPSS 软件 Pearson 相关分析相关系数为  $r=0.684$ ,  $P < 0.01$ ,说明各组 PAM 细胞的 NF- $\kappa$ B 活性与 PAM 上清液中 TNF- $\alpha$  浓度有显著相关性,回归方程为:  $y=9.224x+0.623$  ( $n=8$ );同理,将不同时间的 PAM 细胞 NF- $\kappa$ B 相应的活性与 PAM 上清液中的 IL-10 作相关分析,经 SPSS Pearson 相关分析相关系数为  $r=0.794$ ,  $P > 0.05$ ,各组 PAM 细胞的 NF- $\kappa$ B 活性与 PAM 上清液中 IL-10 浓度无显著相关性。

**2.5 PAM 上清液中 TNF- $\alpha$ /IL-10 的变化** 正常组 TNF- $\alpha$ /IL-10 比值在 4 h 内保持在 3 左右,无明显上升和下降,模型组随着培养时间的延长 TNF- $\alpha$ /IL-10 比值上升,3 h 达到最大,4 h 时略有降低 (Fig 2)。

### 3 讨论

PAM 是肺泡腔内的常驻巨噬细胞,广泛分布于



N: normal; M: model; R1: low dose roxithromycin (2 mg/L); R2: middle dose roxithromycin (20 mg/L); R3: high dose roxithromycin (200 mg/L).

Fig 2 TNF- $\alpha$ /IL-10 ratio in PAM supernatant of different groups  
图 2 各组 PAM 上清液中 TNF- $\alpha$ /IL-10 的比值变化

肺泡内及气道内,是肺部防御病原微生物和损伤的第一道防线,在急性肺损伤(ALI)的早期发病中起着重要作用。有研究表明以 10 mg/L LPS 刺激细胞,能达到炎症细胞因子的最佳表达效果<sup>[5]</sup>。致炎因子刺激效应细胞使细胞质内 NF- $\kappa$ B 活化而发生核易位,其与核内的目的基因启动子或增强子上游特定  $\kappa$ B 位点结合,启动和调控一系列参与炎症反应的炎症因子表达<sup>[6]</sup>。我们以 LPS 刺激细胞后,用  $\gamma$ -<sup>32</sup>P d-ATP 标记含  $\kappa$ B 片段的探针,此特异片段与 NF- $\kappa$ B 结合活性强,经过放射自显影,用激光扫描成像系统测定相对密度均值即可反应 NF- $\kappa$ B 的活性。

在 ALI 早期, TNF- $\alpha$  是引起多种促炎细胞因子和炎症介质失控性释放的重要细胞因子,在 ALI/ARDS 炎症反应早期起关键性作用<sup>[2]</sup>,IL-10 曾被定义为“巨噬细胞灭活因子”,能抑制巨噬细胞抗原呈递,抑制巨噬细胞活化及继发的细胞免疫反应,对巨噬细胞细胞因子的合成与功能有广泛的抑制作用,同时 IL-10 作为一种免疫抑制因子,可以抑制多种细胞合成炎症介质,具有强有力的抗炎作用<sup>[7]</sup>。我们的研究显示, LPS 刺激 PAM 后,细胞培养上清中 TNF- $\alpha$  含量显著升高,在刺激后 1 h 达高峰,同时观察到核内 NF- $\kappa$ B 活性也明显增高,两者在峰值水平有明显相关性,表面 LPS 刺激体外 PAM,可引起 TNF- $\alpha$  的大量释放,并有 PAM NF- $\kappa$ B 的明显激活。我们的实验表明 LPS 致 PAM 大量释放 TNF- $\alpha$  引发 ALI 早期炎症反应的机制与 LPS 的刺激可活化 PAM 中 NF- $\kappa$ B 有关,上调 TNF- $\alpha$  基因转录与蛋白合成,从而激发逐级放大的瀑布样链锁反应。由于 LPS 是 ALI 的主要诱发因素之一,故 NF- $\kappa$ B 的活化可能在 ALI 的始发阶段具有重要作用。IL-10 是一个有力的抗炎因子,其抑制单核/

巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞产生 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, 也抑制活化的中性粒细胞的趋化性; IL-10 抑制活化的单核细胞, 粒细胞产生 GM-CSF, G-CSF 限制中性粒细胞的产生, 抑制巨噬细胞产生氧自由基和金属蛋白酶, 减少对组织细胞的损害<sup>[7]</sup>。我们发现在 LPS 诱导 PAM 培养上清液中 IL-10 在实验进行的 1~4 h 内明显升高, 表明抗炎反应也被激活, 通过 TNF- $\alpha$ /IL-10 作为反映炎症平衡的指标观察, 我们发现虽然前炎症细胞因子和抗炎细胞因子在 ALI 发病过程中均增高, 但并非它们是同步增高, 在 ALI 发病之初, 由前炎症细胞较抗炎细胞升高更为明显, 使促炎反应占优, 机体表现为过度炎症反应, 随着促炎因素的作用, 使机体炎症损伤出现和加重, 导致出现一系列的病理生理改变。

有文献报道大环内酯类抗生素除了作用于细菌细胞 70S 核糖体 50S 亚单位, 抑制细菌细胞内的蛋白质合成而发挥广泛的抑菌作用、促进胃动力、增强胃排空作用<sup>[3]</sup>。最近发现大环内酯类还具有调节炎症反应的作用, 而在 ALI 发病过程中炎症反应占很重要的地位, 而其对炎症的调节机制研究不多, 看法也各不相同。周向东等<sup>[8]</sup>采用预先给予大环内酯类抗生素可显著减少 LPS 损伤中多形核白细胞 (polymorphonuclear leukocyte, PMN) 的扣押量, 并显著促进 BALF 中 PMN 的凋亡。大环内酯类抗生素通过促进 PMN 的凋亡发挥抗炎作用。RM 对 LPS 所致大鼠肺损伤后出现的肺系数增加, 肺间质和肺泡水肿有影响, 表现为肺系数下降, 肺组织病理改变减轻<sup>[9]</sup>, Takizawa 等<sup>[10]</sup>认为红霉素通过抑制 IL-6 mRNA 的转录及 IL-6 的表达发挥抗炎作用, 但对血浆中 TNF- $\alpha$  和 IL-10 等其他炎症细胞因子的作用及机制并未提及。我们用不同剂量的 RM 和 LPS 同时刺激 PAM, 结果提示: RM 可部分抑制 NF- $\kappa$ B 的活化, 而从基因转录水平减少了 TNF- $\alpha$  的合成与释放。本实验显示中剂量的 RM 能明显减轻 LPS 对 PAM 的刺激, 使 TNF- $\alpha$  的释放显著减少, 而且 NF- $\kappa$ B 可能是 RM 抑制 TNF- $\alpha$  转录的细胞内靶因子之一。用 LPS 刺激的 PAM 上清液中 IL-10 含量与 N 组相比在 1~2 h 略有升高 ( $P < 0.05$ ), 但与 L 组无明显差别 ( $P > 0.05$ )。3 h 后 IL-10 有所降低。中、高剂量 RM 治疗组 IL-10 与 TNF- $\alpha$  的比率曲线与 N 组差别不明显, 这也说明 RM 通过抑制 NF- $\kappa$ B

的活性抑制炎症介质 TNF- $\alpha$ , 因而 RM 可以将 PAM 由 LPS 作用下的促炎占优调节至 TNF- $\alpha$  与 IL-10 相对平衡, 对 LPS 诱导的急性肺损伤有保护作用。

## 【参考文献】

- [1] Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS[J]. *Crit Care Med*, 1996; 24(7): 1125-1128.
- [2] 郭振辉, 洪新, 毛宝岭, 等. 核因子- $\kappa$ B 活化在脓毒症急性肺损伤发病中的作用[J]. *中国危重急救医学*, 2000; 12(6): 334-337.  
Guo ZH, Hong X, Mao BL, et al. The role of nuclear factor- $\kappa$ B activation in acute lung injury induced by sepsis[J]. *Chin Critical Care Med*, 2000; 12(6): 334-337.
- [3] Coulie B, Tack J, Peeters T, et al. Involvement of two different pathways in the motor effects of erythromycin on the gastric antrum in humans[J]. *Gut*, 1998; 43(3): 395-400.
- [4] Schreiber E, Matthias P, Miller MM, et al. Rapid detection of octamer binding proteins with "mini-extracts" prepared from small number of cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 1989; 17: 6419.
- [5] Allen JN, Herzyk DJ, Allen ED, et al. Human whole blood interleukin-1 $\beta$  production, kinetics, cell source and comparison with TNF- $\alpha$ [J]. *J Lab Clin Med*, 1992; 119: 538-546.
- [6] Ulrike Z, Ralf S, Patrick A, et al. DNA binding of purified transcription factor NF- $\kappa$ B[J]. *J Biological Chemistry*, 1991; 266(1): 252-260.
- [7] 邱洪波, 周韶雷, 陈德昌. 白介素-10 对肺泡巨噬细胞致炎效应的调节作用[J]. *中国危重急救医学*, 2000; 12(16): 353-355.  
Qiu HB, Zhou SX, Chen DC. Effect of interleukin-10 on inflammatory response by alveolar macrophages in mice[J]. *Chin Critical Care Med*, 2000; 12(16): 353-355.
- [8] 周向东, 黄勇. 大环内酯类抗生素促进急性肺损伤组织中性粒细胞凋亡的研究[J]. *中华创伤杂志*, 1998; 14(3): 160-162.  
Zhou XD, Huang Y. Neutrophil apoptosis accelerated by macrolides in acutely injured pulmonary tissue[J]. *Chin J Traumatol*, 1998; 14(3): 160-162.
- [9] 王晓斌, 李志超, 贾斌, 等. 罗红霉素对内毒素性急性肺损伤的保护作用[J]. *第四军医大学学报*, 2002; 23(13): 1181-1183.  
Wang XB, Li ZC, Jia B, et al. Protective effects of roxithromycin on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in rat[J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2002; 23(13): 1181-1183.
- [10] Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, et al. Erythromycin and clarithromycin attenuate cytokine-induced endothelin-1 expression in human bronchial epithelial cells[J]. *Eur Respir J*, 1998; 12(1): 57-63.